

2022

МАЙ – ИЮНЬ
MAY – JUNE

Том 21, № 3

Vol. 21, No 3

Эпидемиология и Вакцинопрофилактика

Epidemiology and Vaccinal Prevention

Научно-практический журнал

Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций,
связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ»)

Повышение приверженности населения
вакцинации: оценка и системный подход
к реализации

4

Динамика заболеваемости и этиологической
структуры острых респираторных инфекций
накануне и в первый год распространения
COVID-19 в Иркутской области

50

AMSTAR 2 – инструмент оценки качества
систематических обзоров

80

12+

www.epidemvac.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Брико Н. И., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: Акимкин В. Г., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР: Брусина Е. Б., чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор (Кемерово, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ: Миндлина А. Я., д. м. н., доцент (Москва, Россия)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ: Ботвинкин А. Д., д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Ковалишена О. В., д. м. н., профессор (Нижегород, Россия); Костинов М. П., чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Кузин А. А., д. м. н. (Санкт-Петербург, Россия); Полибин Р. В., к. м. н., доцент (Москва, Россия); Савилов Е. Д., д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Семенов Т. А., д. м. н., профессор (Москва, Россия); Ткаченко А. Е., д. м. н., профессор (Москва, Россия); Фельдблюм И. В., д. м. н., профессор (Пермь, Россия); Цвиркун О. В., д. м. н., доцент (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ: Балахонov С. В., д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Борисова В. Н., к. х. н. (Москва, Россия); Васин А. В., д. б. н., (Санкт-Петербург, Россия); Горелов А. В., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Жанг Ф., д. м. н. (Харбин, Китай); Зверев В. В., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Злобин В. И., академик РАН, д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Иванова О. Е., д. м. н. (Москва, Россия); Ишмухаметов А. А., чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Коломиец Н. Д., д. м. н., профессор (Минск, Республика Беларусь); Коренберг Э. И., д. б. н., профессор (Москва, Россия); Королева И. С., д. м. н. (Москва, Россия); Крамер А., д. м. н., профессор (Грейсвальд, Германия); Львов Д. К., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); ван дер Линден М., к. м. н. (Аахен, Германия); Малов И. В., д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Медуницын Н. В., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Михеева И. В., д. м. н., профессор (Москва, Россия); Наттелл П. А., профессор (Оксфорд, Великобритания); Онищенко Г. Г., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Петрунов Б., академик БАН и иностранный член РАН, д. м. н., профессор (София, Болгария); Попова А. Ю., д. м. н., профессор (Москва, Россия); Рудаков Н. В., д. м. н., профессор (Омск, Россия); Стасенко В. Л., д. м. н., профессор (Омск, Россия); Стома И. О., д. м. н. (Гомель, Республика Беларусь); Титов Л. П., чл.-корр. Национальной академии наук Беларуси, иностранный член РАН, д. м. н., профессор (Минск, Республика Беларусь); Тотолан А. А., академик РАН, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Саардак А. М. – шеф-редактор

EPIDEMIOLOGY & VACCINAL PREVENTION

Scientific and Practical Journal

EDITOR-IN-CHIEF: Nikolay I. Briko, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of F. Erisman Institute of Public Health, Head of Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of the Sechenov University (Moscow, Russia)

DEPUTIE EDITOR-IN-CHIEF: Vasily G. Akimkin, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC EDITOR: Elena B. Brusina, the RAS corresponding member, Dr. Sci. (Med.), Professor (Kemerovo, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY: Alla Ya. Mindlina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD MEMBERS: Alexandr D. Botvinkin, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); Olga V. Kovalishena, Dr. Sci. (Med.), Professor (Nizhny Novgorod, Russia); Mikhail P. Kostinov, the RAS corresponding member, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Alexandr A. Kuzin, Dr. Sci. (Med.) (St. Petersburg, Russia); Roman V. Polibin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Moscow, Russia); Evgeny D. Savilov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); Tatiana A. Semenenko, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Evgeny A. Tkachenko, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Irina V. Fel'dblum, Dr. Sci. (Med.), Professor (Perm, Russia); Olga V. Tsvircun, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL MEMBERS: Sergey V. Balahonov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); Vera N. Borisova, Cand. Sci. (Chem.) (Moscow, Russia); Andrey V. Vasin, Dr. Sci. (Biol.) (St. Petersburg, Russia); Alexandr V. Gorelov, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Fengmin Zhang, Dr. Sci. (Med.) (Harbin, China); Vitaliy V. Zverev, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Vladimir I. Zlobin, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); Olga E. Ivanova, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia); Aidar A. Ishmuhametov, the RAS corresponding member, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Natalia D. Kolomic, Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus); Eduard I. Korenberg, Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow, Russia); Irina S. Korolyova, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia); Alexandr Kramer, Dr. Sci. (Med.), Professor (Greifswald, Germany); Dmitry K. L'vov, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Mark van der Linden, Cand. Sci. (Med.) (Aachen, Germany); Valery A. Malov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Nikolai V. Medunitsyn, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Irina V. Mikheeva, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Patricia Nattell, Professor (Oxford, UK); Gennadiy G. Onishchenko, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Bogdan Petrunov, Academician of the Bulgarian, foreign member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Sofia, Bulgaria); Anna Yu. Popova, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Nikolay V. Rudakov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Omsk, Russia); Vladimir L. Stasenko, Dr. Sci. (Med.), Professor (Omsk, Russia); Igor O. Stoma, Doctor of Medical Sciences (Gomel, Republic of Belarus); Leonid P. Titov, corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, foreign member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus); Areg A. Totolian, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg, Russia)

A. M. Saardak – editor-in-chief.

Журнал входит в перечень изданий, которые рекомендованы ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. С требованиями к статьям авторы могут ознакомиться на сайте: www.epidemvac.ru. Полная версия журнала в электронном виде доступна на сайтах журнала и Российской электронной библиотеки (www.elibrary.ru). DOI: 10.31631/2073-3046. Журнал входит в Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, Scopus. Journal is included in the List of the leading peer-reviewed scientific journals and publications, in which major scientific results of the thesis for the degree of Doctor of Science or Candidate of Science should be published. Recommendations for authors can find out on the website: www.epidemvac.ru/jour Journal is included in the international database Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, Scopus.
ISSN (Print) 2073-3046
ISSN (Online) 2619-0494



В НОМЕРЕ

Проблемные статьи

Повышение приверженности населения вакцинации: оценка и системный подход к реализации
А. В. Плакида, Н. И. Брико, Л. С. Намазова-Баранова, И. В. Фельдблюм, Н. А. Лось, Е. С. Иванова 4

Перспективы изучения коморбидности в эпидемиологии в постнеклассический период развития науки
Е. Д. Савилов, С. Н. Шугаева 27

Оригинальные статьи

Распространенность инфекций/колонизации, вызванных ванкомицин-резистентными энтерококками в стационарах Санкт-Петербурга в 2017–2020 годах
М. А. Червякова, А. В. Любимова, М. Г. Дарьина, Ю. С. Светличная, А. С. Захватова 33

Распространенность генов антибиотикорезистентности *bla-CTX-M*, *bla-SHV*, *bla-TEM* в штаммах энтеробактерий, выделенных от пациентов перинатального центра
А. В. Устюжанин, Г. Н. Чистякова, И. И. Ремизова, А. А. Маханёк 44

Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

Динамика заболеваемости и этиологической структуры острых респираторных инфекций накануне и в первый год распространения COVID-19 в Иркутской области
Н. А. Кравченко, В. Б. Казанова, М. И. Хакимова, Т. А. Гаврилова, А. Зайкова, А. Д. Ботвинкин 50

Вспышка COVID-19 в спортивном клубе: условия возникновения и причины распространения инфекции
А. А. Голубкова, Т. А. Платонова, С. С. Смирнова, К. С. Комиссарова, К. В. Варченко 63

Опыт разработки и использования новой тест-системы для скрининга и диагностики инфекций, вызывающих острые респираторные заболевания
Т. В. Припутневич, А. Б. Гордеев, О. Д. Гончарук, В. В. Чубаров, Д. Ю. Трофимов, А. А. Быстрицкий, А. Е. Донников 72

AMSTAR 2 – инструмент оценки качества систематических обзоров
Д. В. Квашнина, Р. В. Полибин, Н. В. Саперкин, А. В. Светличная, Н. В. Торчинский 80

Обзор

Распространённость в мире гепатита D
В. Г. Акимкин, Ж. Б. Понежева, Х. Г. Омарова, Ю. А. Головерова, С. В. Углева, С. В. Шабалина, 90

Современное состояние методов оценки безопасности и эффективности дифтерийного и столбнячного компонентов комбинированных вакцин
Е. И. Комаровская, О. В. Перелыгина 96

Энтеровирусный везикулярный стоматит с экзантемой: эпидемиологические особенности и вакцинопрофилактика
Ю. С. Сытая, А. Я. Миндлина 107

Воздействие неспецифических противоэпидемических мер против COVID-19 на заболеваемость бактериальными гнойными менингитами во время пандемии
Н. Н. Костюкова, В. А. Бехало 117

Информация

Заседание I Национального экспертного совета по вопросам элиминации вирусных гепатитов в Российской Федерации 62

Информация для авторов:

<https://www.epidemvac.ru/jour/about/submissions>

Журнал зарегистрирован Роскомнадзором РФ: Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-79582 от 27 ноября 2020 г.
© Учредители: ООО "Нумиком", ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Некоммерческое партнерство «Национальная ассоциация по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи»: <http://nasci.ru>. © Издатель ООО «Нумиком»: ул. Верхняя Красносельская, 10-1-57, 107140, Москва, Россия. Редакция журнала «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика»: Макет и верстка – О. Крайнова. Корректор – Е. Л. Ясинская.
Адрес: ул. Верхняя Красносельская, 10-1-57, 107140, Москва, Россия. Тел. +7 926 480 73 84.
E-mail: epidemvac@yandex.ru. Сайты: www.epidemvac.ru, www.epidemvac.ru/en
Тираж: 2500 экз. Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати»: Беляковский пер., 46, Тверь, Россия. Подписка через ООО «УП УРАЛ-ПРЕСС».

CONTENTS

Problem-Solving Article

Increasing Population Adherence to Vaccination: Evaluation and a Systematic Approach to Implementation
AV Plakida, NI Briko, LS Namazova-Baranova, IV Feldblyum, NA Los, ES Ivanova 4

Prospects for the Study of Comorbidity in Epidemiology in the Post-non-Classical Period of Science development
ED Savilov, SN Shugaeva 27

Original Articles

Epidemiological Features of Infections/Colonization, Caused by Vancomycin-Resistant Enterococci in Saint-Petersburg Hospitals in 2017–2020
MA Chervyakova, AV Lubimova, MG Daryina, JS Svetlichnaya, AS Zakhvatova 33

Prevalence of Antibiotic Resistance Genes *bla-CTX-M*, *bla-SHV*, *bla-TEM* in Enterobacteria Strains Isolated from Perinatal Center Patients
AV Ustyuzhanin, GN Chistyakova, II Remizova, AA Makhanyok 44

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Dynamics of Morbidity and Etiological Structure of Acute Respiratory Infections on the Eve and in the First Year of COVID-19 in the Irkutsk Region
NA Kravchenko, VB Kazanova, MI Khakimova, TA GavriloVA, ZA Zaikova, AD Botvinkin 50

COVID-19 Outbreak at Sports Club: Conditions of Occurrence and Causes of the Spread of Infection
AA Golubkova, TA Platonova, SS Smirnova, KS Komissarova, KV Varchenko 63

Experience in the Development and Use of a New Test System for Screening and Diagnosis of Acute Respiratory Infections
TV Priputnevich, AB Gordeev, OD Goncharuk, VV Chubarov, DYu Trofimov, AA Bystritsky, AE Donnikov 72

A Russian version of AMSTAR 2: validation and guidance
DV Kvashnina, RV Polibin, NV Saperkin, AV Svetlichnaja, NV Torchinskij 80

Review

Worldwide Prevalence of Hepatitis D
VG Akimkin, ZB Ponezheva, KhG Omarova, YuA Goloverova, SV Ugleva, SV Shabalina 90

Current State of Methods for Control the Safety and Potency of Diphtheria Toxoid and Tetanus Toxoid in Combined Vaccines
EI Komarovskaya, OV PereLygyna 96

Enterovirus vesicular stomatitis with exanthema: Epidemiological Features and Vaccination
YuS Sytaya, AYa Mindlina 107

Impact of Nonspecific Antipidemic Measures against COVID-19 on the Incidence of Acute Purulent Meningitis during the Pandemic
NN Kostyukova, VA Bekhalo 117

Information

Meeting of the I National Expert Council on the Elimination of Viral Hepatitis in the Russian Federation 62

Information for Authors:

<https://www.epidemvac.ru/jour/about/submissions>

Повышение приверженности населения вакцинации: оценка и системный подход к реализации

А. В. Плакида¹, Н. И. Брико², Л. С. Намазова-Баранова³, И. В. Фельдблюм⁴,
Н. А. Лось*¹, Е. С. Иванова¹

¹ Платформа «Эффективное здравоохранение»

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

³ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Минобрнауки России

⁴ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера»

Резюме

Актуальность. Проблема нерешительности (неуверенности) позиции части населения в отношении вакцинации (vaccine hesitancy) становится еще более актуальной в свете пандемии коронавируса, которая выступила импульсом для ее обострения. В 2019 г. ВОЗ объявила недоверие вакцинации одной из глобальных угроз здоровью. **Цель.** Комплексный анализ факторов возникновения недоверия населения РФ к вакцинопрофилактике с последующим формированием рекомендаций по повышению приверженности населения вакцинации. **Материалы и методы.** Проведено кабинетное исследование, включающее статистический, фактологический анализ по объектам исследования, а также качественный и количественный анализ данных открытых источников информации. Основными источниками информации выступили антивакцинальные сообщения в социальных сетях и СМИ, официальные сайты и социальные сети профильных федеральных органов исполнительной власти РФ. **Результаты и обсуждение.** Социальные сети являются основным источником распространения недостоверной информации о прививках. Наиболее активными площадками распространения антивакцинальных сообщений в социальных сетях являются Одноклассники и ВКонтакте. Антивакцинальная риторика в Facebook, Instagram, ВКонтакте, Одноклассниках, Telegram, Twitter, Tik Tok, You Tube, Live Journal, СМИ и на форумах является в целом схожей. В качестве объекта антивакцинальной риторики чаще всего в постах фигурируют слова «вакцины», «вакцинация», «прививки». Такая риторика в основном направлена на детские прививки. Целевой аудиторией антивакцинальной пропаганды являются, в первую очередь, родители. Выборка целевой аудитории сомневающегося населения, сформированная на основе зарегистрированных пользователей социальной сети ВКонтакте, составила 90 937 человек. Значительная часть сомневающегося населения – женщины (85%). Средний возраст представителя целевой аудитории – 35,4 лет, большинство от общего числа выборки состоит в браке – 83,1%. Почти треть (24,1%) российской аудитории антивакцинального движения составляют жители Центрального федерального округа. Деятельность участников ключевых групп влияния характеризуется высоким уровнем сплоченности внутри антивакцинального движения, что проявляется во взаимных репостах информации, совместных акциях, прямых эфирах и анонсировании мероприятий «соратников». Среди основных мотивов участия в антивакцинальном движении можно выделить коммерческие интересы по продвижению услуг и продуктов, альтернативных вакцинации, а также привлечение внимания аудитории. Важно отметить, что наиболее активные представители антивакцинального движения в большинстве своем не имеют медицинского образования. **Меры по повышению приверженности.** В рамках повышения приверженности вакцинации применяется широкий спектр методов и способов информационного воздействия на граждан – отдельные информационные порталы, ведение социальных сетей, очные просветительские мероприятия, специальные проекты, организация горячих линий по вопросам вакцинопрофилактики. **Заключение.** В рамках проведенного исследования удалось рассмотреть и структурировать основные факторы, влияющие на доверие населения к вакцинопрофилактике, включая направления активности в информационном поле, характеристики целевой аудитории и ключевых акторов антивакцинального движения. Наряду с этим, проведен анализ существующих мер по ограничению влияния антивакцинального движения и повышения приверженности иммунопрофилактике, осуществляемых усилиями государственных институтов, врачебного сообщества и представителей медиа (лидеров мнений). Прделанная работа позволила сформировать рекомендации по развитию системы иммунопрофилактики в части информирования населения, изменения нормативной правовой базы и разработки структурного содержания дорожной карты мероприятий по повышению приверженности населения вакцинопрофилактике.

* Для переписки: Лось Наталья Александровна, к. социол. н., заместитель директора Платформы «Эффективное здравоохранение». +7 (926) 434-35-30, na.los@viablehealthcare.ru. ©Плакида А. В. и др.

Ключевые слова: приверженность вакцинации, скептицизм в отношении вакцинации, антивакцинальная риторика, анти-вакцинальное движение, политика иммунопрофилактики
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Плакида А. В., Брико Н. И., Намазова-Баранова Л. С. и др. Повышение приверженности населения вакцинации: оценка и системный подход к реализации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(3):4–26. <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-3-4-26>.

Increasing Population Adherence to Vaccination: Evaluation and a Systematic Approach to Implementation

AV Plakida¹, NI Briko², LS Namazova-Baranova³, IV Feldblyum⁴, NA Los^{*1}, ES Ivanova¹

¹ Viable Healthcare Platform, Russian Federation

² Sechenov University, Russian Federation

³ Research Institute of Pediatrics and Children's Health Central Clinical Hospital RAS Ministry of Education and Science of Russia, Russian Federation

⁴ Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Russian Federation

Abstract

Relevance. The problem of vaccine hesitancy is becoming even more urgent in the light of the coronavirus pandemic, which acted as an impetus for increasing public skepticism about vaccination. In 2019, the WHO declared vaccine hesitancy as one of the global health threats. **Aims.** The purpose of the research is a comprehensive analysis of the factors that cause vaccine hesitancy in Russian Federation, followed by recommendations for increasing population adherence to vaccination. **Materials & Methods.** Statistical, factual analysis of the research objects, as well as a qualitative and quantitative analysis of open sources data carried out. The main sources of information were anti-vaccination messages on social networks and the media, information from anti-vaccination communities on Vkontakte, official websites and social networks of relevant federal executive authorities of the Russian Federation. **Results.** Communication space. Social networks are the main source of dissemination of false information about vaccination. The most active platforms for the dissemination of anti-vaccination messages on social networks are Odnoklassniki and Vkontakte. **Semantic analysis.** Anti-vaccination rhetoric on Facebook, Instagram, Vkontakte, Odnoklassniki, Telegram, Twitter, Tik Tok, YouTube, Live Journal, the media, and forums is generally similar. As the object of anti-vaccination rhetoric, the words "vaccines", "vaccination", "vaccinations" most often appear in posts. Such rhetoric is more directed towards childhood vaccinations. The target audience of anti-vaccination propaganda is parents. **The target audience.** The sample of the target audience of the doubting population, compiled on the basis of social network Vkontakte users, amounted to 90,937 people. A significant part of the doubting population is represented by women (85%). As a result, the average age of target audience representative is 35.4 years. Major part of the audience is married – 83.1% of the total sample. Almost a third (24.1%) of the Russian audience of the anti-vaccination movement are residents of the Central Federal District. **Influence groups.** The activity of key influence groups members is characterized by a high level of cohesion within the anti-vaccination movement, which is manifested in mutual reposts of information, joint actions, live broadcasts and announcing the events of "comrades-in-arms". Among the main motives for participating in the anti-vaccination movement are commercial interests in promoting services and products that are alternative to vaccination, as well as attracting the attention of the audience. It is important to note that the most active representatives of the anti-vaccination movement, for the most part, do not have a medical education. **Measures to increase adherence.** The state policy in relation to increasing the population adherence to population, as well as the activities of the pro-vaccination movement representatives, play an important role in strengthening the public's confidence in immunization. As part of increasing adherence to vaccination, a wide range of methods and means of informational impact on citizens is used - separate information portals, social networking, face-to-face educational events, special projects, organization of hotlines on vaccine prevention. **Conclusions.** Solving the problem of vaccine hesitancy under the influence of the anti-vaccination movement activities, rhetoric in the media and social networks, distrust of the state and the healthcare system, and personal perception of vaccination risks require an integrated approach to organizing measures for increasing adherence at the federal and regional levels. The immunization system development should be carried out by changing the regulatory legal framework in order to effectively implement such activities at all levels of the country's health care system.

Keywords: population adherence to vaccination, vaccine hesitancy, anti-vaccination rhetoric, anti-vaccination movement target audience, immunization policy

No conflict of interest to declare.

For citation: Plakida AV, Briko NI, Namazova-Baranova LS, et al. Increasing population adherence to vaccination: evaluation and a systematic approach to implementation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(3):4–26 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-3-4-26>

Введение

В условиях пандемии COVID-19 большинство стран мира столкнулись с вызовами невостробованности

и снижения доступности вакцинопрофилактики [1]. Существующий в обществе скепсис относительно вакцинации усугубил такое явление, как

* For correspondence: Los' Natalya Alexandrovna, Cand. Sci. (Sociology), Deputy Director Viable Healthcare Platform. +7 (926) 434-35-30, na.los@viablehealthcare.ru. ©Plakida AV, et al.

нерешительность в отношении вакцин (vaccine hesitancy).

В 2019 г. ВОЗ назвала недоверие вакцинации одной из глобальных угроз здоровью граждан [2]. Острота этой угрозы растет, поскольку COVID-19 продолжает уносить жизни людей, наносит серьезный ущерб экономике и социальной сфере.

Масочный режим, самоизоляция и другие административные ограничительные меры создали напряжение в обществе, которое, по логике, должно было быть снято с появлением вакцин и стартом массовой вакцинации. Однако вакцины против COVID-19 спровоцировали новый всплеск антивакцинальной активности в социальных сетях и в сети Интернет в целом. Даже опасность пандемии не повлекла существенного изменения отношения к вакцинации в массовом сознании, что свидетельствует об острой необходимости создания системы распространения доступной для восприятия медицинской информации с использованием всех возможных каналов коммуникации с населением.

Говоря о нерешительности в отношении вакцинации, стоит обратиться к определению этого понятия, которое сформулировала Стратегическая консультативная группа экспертов по иммунизации (SAGE ВОЗ). В определении указывается, что под нерешительностью стоит понимать частичный или полный отказ от вакцинации в условиях доступности вакцин [3]. Эксперты SAGE отмечают, что такая нерешительность – довольно сложное и многогранное понятие, зависящее от социальных и иных факторов [3].

Отечественные специалисты говорят о формировании приверженности населения вакцинации, как о сложной и постоянно трансформирующейся проблеме [4]. Принятие решения о вакцинации следует рассматривать в более широком социокультурном контексте с собственными правилами и трендами, влияющими на отношение человека к вакцинации [5,6]. Нерешительность проявляется не только у той части населения, которая не имеет однозначной позиции относительно иммунизации, но и у вакцинирующихся граждан, испытывающих сомнения в отношении безопасности или эффективности вакцин [7,8].

Можно говорить о трех основных группах факторов, формирующих отношение к иммунизации [3,9–11]:

- имеющие прямое отношение к вакцинам и вакцинации (эффективность, безопасность, риски, календарь прививок, администрирование процессов, государственная политика);
- внешняя сфера влияния (отношение родителей и врачей, коммуникации и медиа-среда, СМИ, социальные сети, лидеры мнений, антивакцинальное движение, географические ограничения, восприятие фармацевтической индустрии);
- индивидуальные характеристики (образование, этническая принадлежность, информированность, предшествующий опыт вакцинации,

культура, религия, убеждения относительно здоровья и профилактики).

Эти группы факторов сочетают в себе эмоциональные, социальные, культурные, политические и когнитивные составляющие, влияющие на принятие решения о вакцинации [12]. Важным драйвером повышения внимания населения к антивакцинальным настроениям являются недоверие и комплекс предубеждений относительно государственной системы здравоохранения, включающей и иммунопрофилактику. Непоследовательность оперативных решений во время пандемии COVID-19 также способствовала росту недоверия общества к выбиравшимся стратегиям.

Регистрация российских и зарубежных вакцин по ускоренной схеме вызвала вопросы к качеству нового иммунобиологического препарата на фоне устоявшихся представлений о сроках разработки вакцин. Рост недоверия к вакцинации – это, в том числе, следствие недостатка информации о новой вакцине, что входит в диссонанс с заявлениями о ее преимуществах перед препаратами из других стран. Важно отметить и то, что критика проблемных зон системы здравоохранения в информационном поле исходит не только от граждан, профессионального и экспертного сообщества, но и от руководителей органов власти, включая главу государства.

Эксперты уделяют особое внимание влиянию представителей медицинского сообщества на снижение приверженности населения вакцинопрофилактике [4]. Так, по данным исследования ВЦИОМ 2019 г., более 40% россиян не доверяют врачам. 41% опрошенных заявили, что сомневаются в поставленном диагнозе или перепроверяют назначения врача [13]. Дефицит доверия к медицинским сотрудникам в целом проецируется на систему иммунопрофилактики, повышает внимание к антивакцинальным сообщениям, провоцирует отказы и ведет к снижению уровня охвата профилактическими прививками.

Важным аспектом формирования общественного мнения о вакцинации является также деятельность антивакцинального движения. Среди основных инструментов данной группы влияния можно выделить социальные сети и СМИ [4]. По этим каналам происходит распространение негативных установок в отношении иммунопрофилактики, действий органов власти, девальвация в массовом сознании позиций экспертного сообщества. На фоне пандемии коронавируса отмечен рост количества негативных сообщений о вакцинации в несколько раз по сравнению с доковидным периодом, что иллюстрирует повышение внимания к антивакцинальной риторике [14].

Именно СМИ и социальные сети сегодня в значительной степени формируют общественное мнение в вопросах вакцинации. Перенасыщенность информационного поля снижает способность пользователей критически оценивать важный контент,

что в конечном итоге приводит к формированию ложных представлений. Проведен анализ трех факторов, приведенных выше, которые оказывают влияние на приверженность населения вакцинопрофилактике. Среди них [3,9]:

- имеющие прямое отношение к вакцинам и вакцинации (анализ государственной политики, в том числе в отношении антивакцинального движения);
- внешняя сфера влияния (анализ информационного поля в части распространения негативных сообщений о вакцинации в СМИ и социальных сетях, анализ групп влияния антивакцинального движения);
- индивидуальные характеристики (анализ целевой аудитории антивакцинального движения: ее социально-демографических характеристик и интересов).

Цель исследования – комплексный анализ факторов, влияющих на возникновение недоверия у населения РФ к вакцинопрофилактике. с последующим формированием рекомендаций по повышению приверженности вакцинации.

Материалы и методы

В рамках исследования была проанализирована целевая группа населения, которая относится к категории «сомневающийся». Данную группу составляют люди, не имеющие устойчивой позиции в отношении вакцинопрофилактики, именно им в первую очередь необходима достоверная, профессиональная, доступная для восприятия информация о вакцинах и вакцинации. Представители «сомневающейся» части населения становятся интересантами информационных ресурсов антивакцинального движения, что делает их максимально подверженными воздействию антивакцинальных настроений и взглядов.

Исследование проводилось по пяти основным направлениям:

- анализ динамики распространения антивакцинальных сообщений и семантического состава антивакцинальной пропаганды,
- анализ характеристик целевой аудитории (ЦА) антивакцинального движения, анализ групп влияния движения,
- обзор текущих методов регулирования его деятельности,
- оценка коммуникационных инструментов, применяемых для воздействия на ЦА.

В рамках исследования посредством автоматизированной информационно-аналитической системы, осуществляющей сбор публикаций в СМИ и социальных медиа по разработанному контексту, была сформирована база антивакцинальных сообщений.

На основе детального анализа более чем 50 ярко-негативных публикаций в информационном поле, отобранных аналитиками-экспертами, был разработан контекст поиска, включающий в себя

часто употребляемые представителями антивакцинального движения слова/словосочетания/смысловые посылы в отношении прививок/вакцин. С целью получения максимально точного результата выгрузки формирование контекста поиска для СМИ и социальных медиа происходило в нескольких различных конфигурациях.

Выгрузка информационных сообщений производилась с 01.01.2019 по 26.10.2020. Итоговая база сообщений составила 251 933 единицы. Характеристики информационного поля определялись с использованием дескриптивных методов анализа данных при помощи программ Microsoft Excel.

Семантический состав. В рамках исследования был проведен анализ семантического поля транслируемых сообщений антивакцинальной направленности посредством инструмента text mining, который подразумевает автоматизированный анализ текстов сообщений. К анализу были приняты уникальные сообщения (без дублей, перепечаток и репостов) с 01.10.2019 по 26.10.2020, опубликованные на следующих площадках:

- Facebook – 11 345 сообщений;
- Instagram – 3 209 сообщений;
- Вконтакте – 14 352 сообщения;
- Одноклассники – 5 882 сообщения;
- Telegram – 685 сообщений;
- Twitter – 1 429 сообщений;
- Tik Tok – 217 сообщений;
- You Tube – 1 881 сообщение;
- Live Journal – 298 сообщений;
- СМИ – 513 сообщений;
- Форумы – 233 сообщения.

Таким образом, совокупное количество принятых к анализу сообщений составило 40044 уникальных текста. Сформированная выборка сообщений является максимально репрезентативной относительно семантического наполнения. Обработка текстовых данных и последующий анализ полученных количественных данных производились с использованием программного обеспечения Orange и Microsoft Excel.

Анализ целевой аудитории. В рамках направления работ был проведен анализ целевой аудитории антивакцинального движения – подписчиков групп антивакцинального характера в сети Вконтакте.

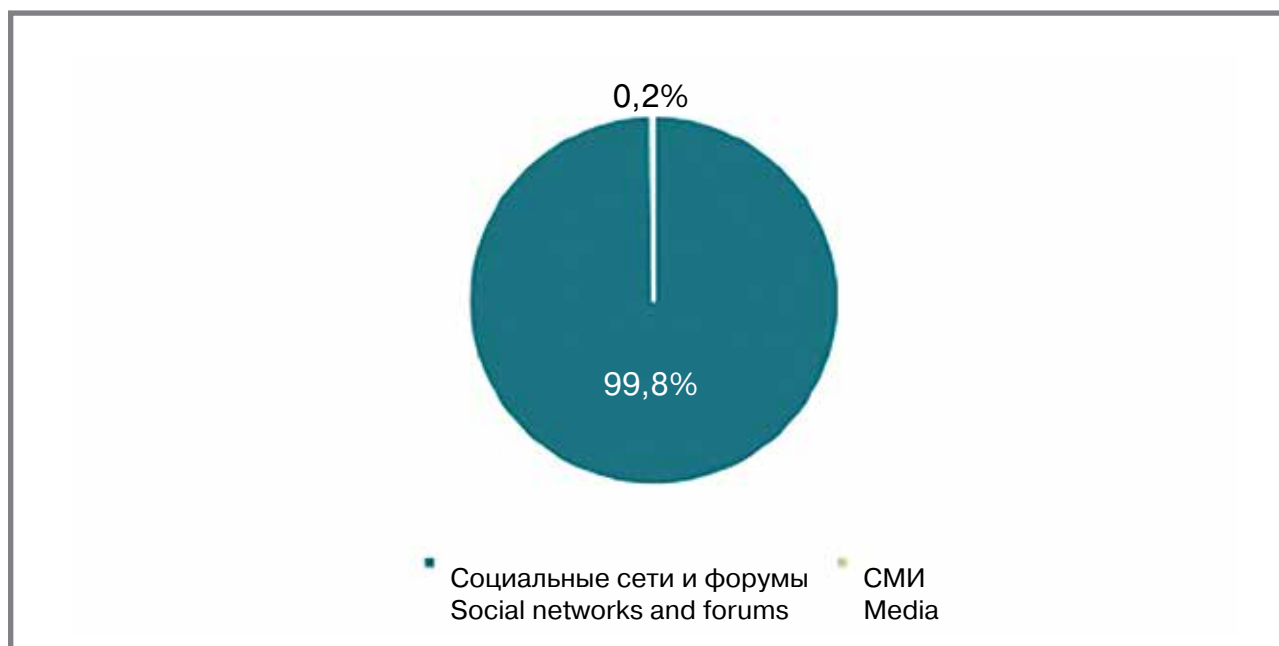
В выборку тематических каналов на основе релевантности контента и количества подписчиков вошли следующие сообщества:

- Правда о прививках (<https://vk.com/antiprivivki>);
- Прививки: «за» и «против» (<https://vk.com/privivkazaiprotiv>);
- Я против прививания детей (<https://vk.com/privivkizlo>);
- Иммунный ответ (<https://vk.com/immunotvet>).

Выгрузка информации о подписчиках производилась посредством сервиса по парсингу социальной сети Вконтакте (VK.BARKOV.NET [15]) на основе технологии web-scraping.

Problem-Solving Article

Рисунок 1. Соотношение типов публикаций антивакцинальной направленности, размещенных на коммуникационных площадках сети Интернет
Figure 1. Ratio of anti-vaccination publications types posted on Internet communication platforms



Таким образом, в итоге анализировалась сформированная база данных о 90 937* подписчиках антивакцинальных сообществ с учетом их социально-демографических характеристик и интересов (последнее – на основе количества подписок на группы/сообщества/паблики схожей тематики).

Количественные параметры интересов (число подписок на группы/сообщества/паблики) позволяют сформировать объективное представление об интересе к той или иной тематике, а с учетом характера риторики определить приверженность установкам антивакцинального движения.

Анализ групп влияния антивакцинального движения. В рамках направления работ по блоку были выявлены группы влияния антивакцинального движения на основе уровня активности в информационном поле в разрезе следующих параметров:

- типология группы влияния (лидеры мнений, общественные организации, государственные служащие, представители врачебного сообщества);
- мотивы участия в антивакцинальном движении;
- инструменты воздействия;
- страхи, формируемые у населения в результате информационного воздействия;
- источник транслирования информации.

Текущие методы регулирования антивакцинальной кампании и оценка коммуникационных инструментов формирования приверженности вакцинации в обществе. На основе анализа официальных интернет-страниц ответственных органов государственной власти осуществлялось выявление

мероприятий, направленных на информирование населения о вакцинопрофилактике и на борьбу с влиянием антивакцинального движения.

Анализ механизмов воздействия на антивакцинальную кампанию со стороны врачебного сообщества и медиа (лидеры мнений) проведен посредством качественного анализа практических кейсов, реализованных указанными группами.

Результаты и обсуждение

Обзор характера распространения антивакцинальных сообщений в коммуникационном пространстве

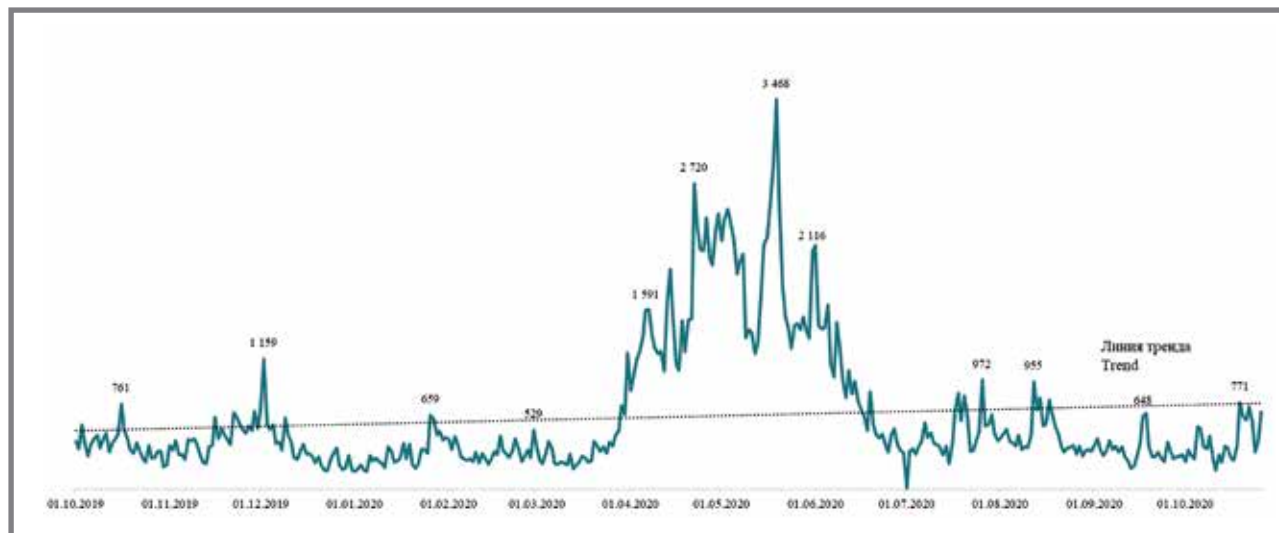
На рисунке 1 представлено количественное соотношение сообщений, опубликованных в социальных сетях и СМИ.

Социальные сети являются основным источником распространения недостоверной информации о прививках. Более 99% всех выявленных публикаций приходится на соцмедиа. На рисунке 2 представлена динамика размещения выявленных публикаций антивакцинальной направленности.

Период массового карантина в России (апрель–май 2020 г.) стал пиковым по динамике прироста количества публикаций. При детальном рассмотрении можно видеть, что внесение поправок в Конституцию (25 июня – 1 июля 2020 г.) не оказало влияния на динамику распространения сообщений. Наоборот, показатель числа публикаций стремительно падал и к 1 июля 2020 г. достиг своей минимальной отметки за период (8 единиц). Таким образом, имело место замещение одного события другим в рамках медийной повестки.

* Сокращение количества пользователей обусловлено доступностью информации о человеке, так как при закрытом статусе профиля отсутствует возможность автоматической выгрузки информации.

Рисунок 2. Детализированная динамика размещения публикаций на площадках социальных сетей и СМИ
Figure 2. Detailed dynamics of posting publications on social media platforms and media



Сообщения о разработке вакцины от коронавируса и объявление Владимиром Путиным 11 августа 2020 г. о регистрации в России первой в мире вакцины от COVID-19 повлекло за собой рост активности представителей антивакцинального движения.

Говоря о площадках распространения антивакцинальных сообщений в социальных сетях, можно выделить два основных типа платформ:

- Социальные сети – ресурсы с возможностями создания личного профиля с характеристиками и некоторыми личными данными, общения внутри системы, добавления друзей-пользователей соцсети, участия в сообществах (ВКонтакте, Инстаграм и др.).
- Форумы. К данному типу были отнесены специализированные сайты или разделы на сайтах, созданные для общения на определенную тему (например, baby.ru, Ответы.mail.ru и др.).

На площадках с присвоенным типом «социальная сеть» было выявлено 251 146 публикаций (99,9% от общего числа), на площадках с присвоенным типом «форум» – 251 публикация (0,1% от общего числа).

На рисунках 3 и 4 представлено распределение количества выявленных публикаций на различных площадках в зависимости от их типа.

Наиболее активными площадками распространения антивакцинальных сообщений в социальных сетях являются:

- Одноклассники (37% публикаций на площадках типа «социальная сеть»);
- ВКонтакте (32% публикаций);
- Facebook (25% публикаций).

Среди форумов лидером по числу размещенных публикаций стала онлайн-платформа «МирТесен» (57% сообщений на площадках типа «форум»).

Рисунок 3. Количество публикаций антивакцинальной направленности на площадках с присвоенным типом «социальная сеть»

Figure 3. The number of anti-vaccination publications on «social network» platforms type

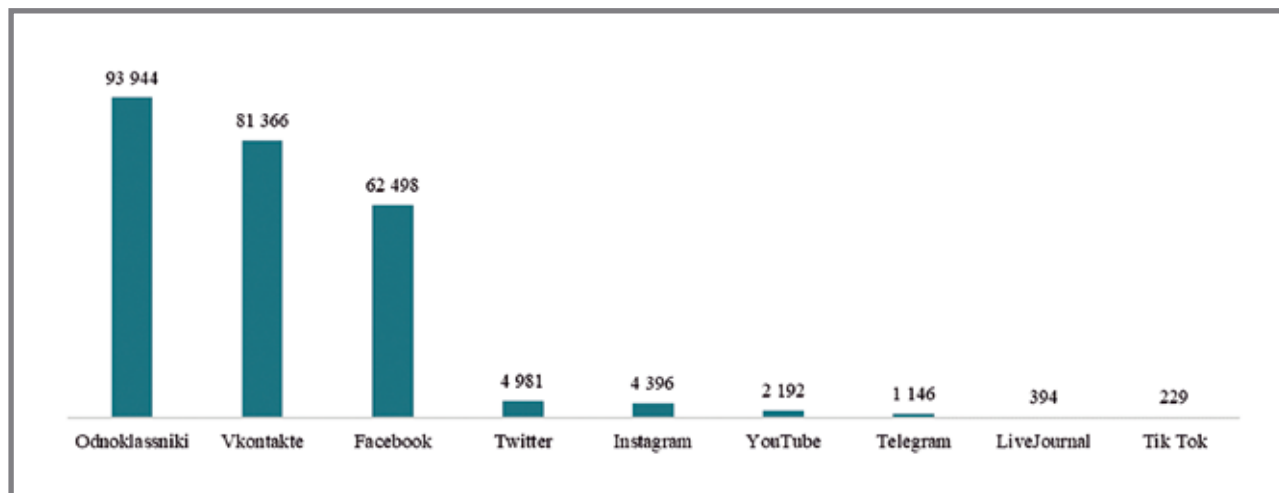


Рисунок 4. Количество публикаций антивакцинальной направленности на площадках с присвоенным типом «форум»

Figure 4. Number of anti-vaccination publications on «forum» platforms type

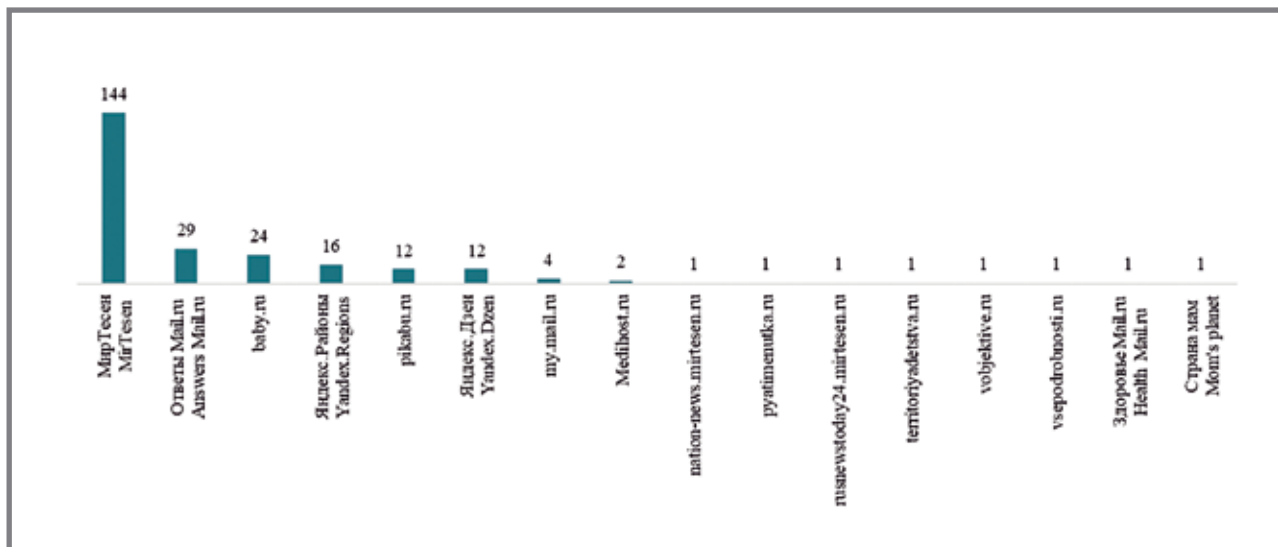
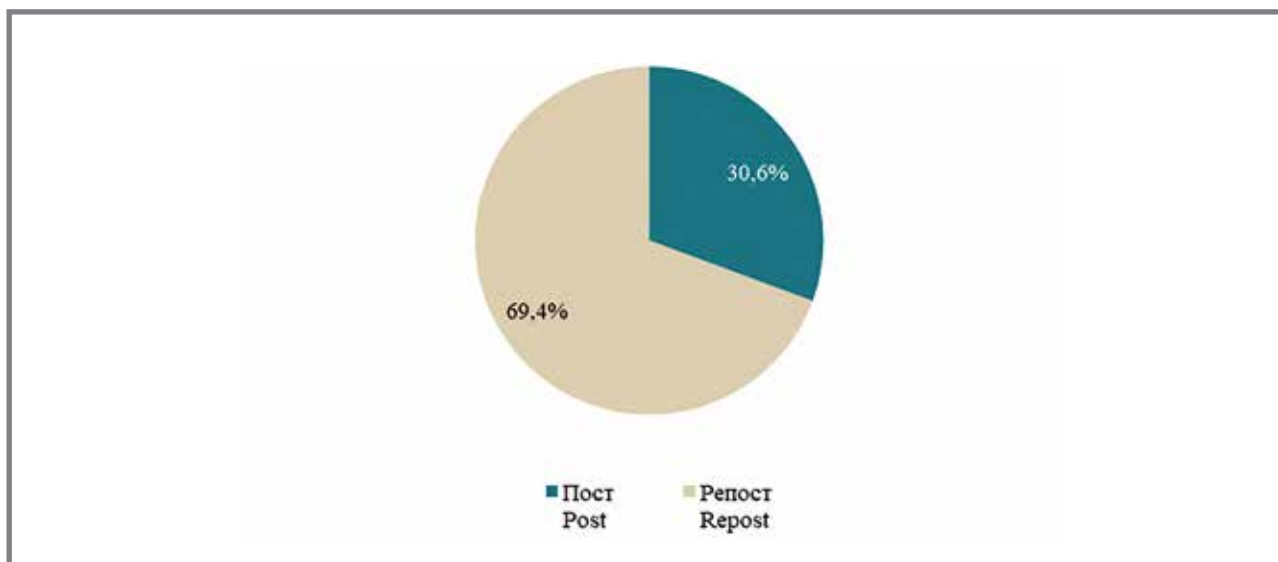


Рисунок 5. Количество публикаций по типам

Figure 5. Number of publications by type



Другой характеристикой информационного поля относительно темы вакцинопрофилактики является количество репостов и перепечаток постов и статей в социальных сетях и СМИ. На рисунке 5 представлено распределение суммарного числа публикаций в зависимости от их типа:

- Пост – запись, оставленная на стене личного аккаунта или группы (оригинальная публикация);
- Репост – вторичная публикация сообщения, размещенного другим пользователем в социальной сети, со ссылкой на источник. Репост также демонстрирует прямой интерес пользователя в публикации.

Большинство опубликованных сообщений антивакцинальной направленности (174 378 единиц, 69,4% от общего числа) являются перепечатками

(репостами). При этом количество репостов более чем в 2 раза превышает количество оригинальных публикаций (77 019 единиц, 30,6% от общего числа). На рисунке 6 представлено соотношение постов и репостов в социальных сетях (на форумах функция репоста не предусмотрена).

Стоит отметить, что интерес к антивакцинальной риторике и активность распространения тематического контента на различных онлайн-площадках варьируется. Аудитория социальной сети «Одноклассники» больше других вовлечена в распространение информации антивакцинальной направленности посредством репостов. Даже небольшое количество оригинальных постов, размещенных на этой площадке, сопровождается высокой долей перепечаток, что характеризует высокий интерес к оригинальным публикациям

Рисунок 6. Соотношение постов и репостов антивакцинальной направленности в соцсетях
Figure 6. The ratio of anti-vaccination posts and reposts in social networks

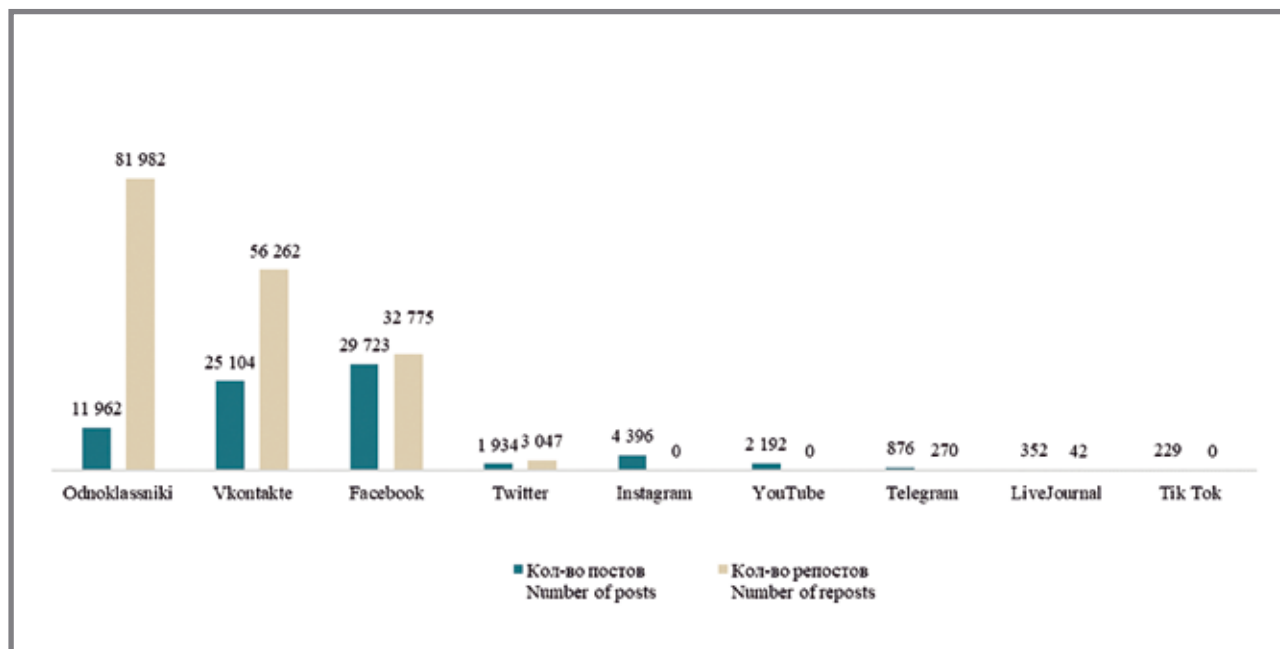


Рисунок 7. Соотношение количества публикаций в СМИ в зависимости от типа
Figure 7. The ratio of publications in the media, depending on the type



(количество репостов почти в 7 раз превышает число постов).

В социальной сети ВКонтакте количество репостов более чем в 2 раза превалирует над количеством оригинальных публикаций (56 262 сообщений против 25 104).

Среди пользователей Facebook наблюдается небольшой разрыв в соотношении количества оригинальных сообщений и перепечаток – 32 775 и 29 723 единиц соответственно.

Несмотря на то, что по совокупному количеству публикаций лидирует социальная сеть «Одноклассники», по количеству оригинальных

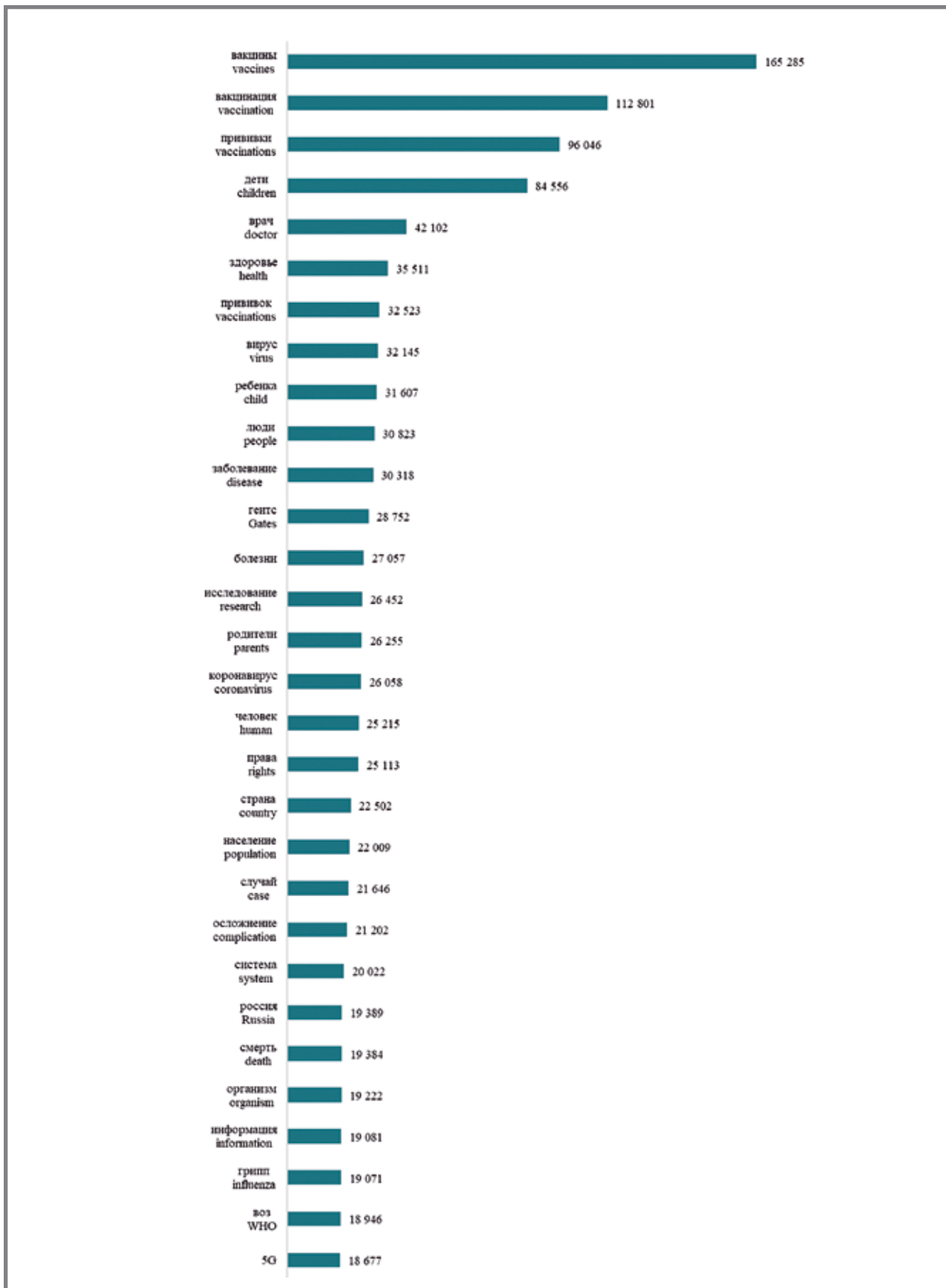
сообщений – Facebook и ВКонтакте (29723 и 25104 единиц соответственно против 11962 единиц).

На рисунке 7 представлено соотношение количества перепечаток и оригинальных сообщений антивакцинальной пропаганды в СМИ в анализируемый период.

Внутри информационного поля большую долю составляют оригинальные сообщения (57,1%, 306 единиц). В целом доля перепечаток составляет 42,9% от общего числа. Это говорит о том, что каждое сообщение оригинального источника было перепечатано другим, чаще всего, не более одного

Рисунок 8. ТОП-30 слов по частоте упоминания в рамках антивакцинальных сообщений на площадках социальных сетей, СМИ и форумов*

Figure 8. TOP-30 words by frequency in anti-vaccination messages on social media platforms, media and forums



* На графике слова приведены в полной форме для упрощения восприятия.

Таблица 1. Ключевые тематики антивакцинальной риторики на площадках социальных сетей, СМИ и форумов*
Table 1. Key topics of anti-vaccination rhetoric on social media platforms, media and forums

№	Наименование тематики Topic name	Семантический состав Semantic composition	Площадки Platforms
1	Билл Гейтс и ВОЗ Bill Gates and WHO	гейтс, воз, прав, вакцинац, человек, педиатр, фонд, gates, who, rights, vaccinations, human, pediatrician, fund, днк, родител, организм, фонд гейтс, прививок, прав, dna, parent, organism, gates fund, vaccinations, rights, ртут, организац, поражен, реакц, исследован, решен, дет, mercury, organizations, struck, reaction, investigated, resolved, children, люд, пандем, паралич, африканск, ребенк, здравоохранен people, pandemic, paralysis, african, child, health	Facebook; Instagram; Vkontakte; Odnoklassniki; Telegram; Tik Tok; You Tube; Live Journal; Форумы Forums
2	Вакцинация против ВПЧ HPV vaccination	вакцин, впч, вакцинац, рак, рак шейк, шейк, шейк матк, vaccines, HPV, vaccination, cancer, neck cancer, neck, uterus neck, матк, прививк, алюмин, gardasil, яд, галин, борис, прививк uterus, vaccination, alumin, gardasil, poison, Galin, Boris, vaccination контакт, ноябр, рак, совещацн, росреестр, гардас, девочек, contact, November, cancer, conference, rosreestr, gardas, girls, вакцинац впч, девочек возраст, ртут HPV vaccination, girls age, mercury	Telegram; Twitter; СМИ; Media Форумы Forums
3	Вакцинация против гриппа Influenza vaccination	грипп, вирус, исследован, вакцинирова, распространя, ген, flu, virus, researched, vaccinated, spread, gene, люд, осложнен, ртут, власт, интерес, стран, бюрократ, people, complicated, mercury, power, interest, countries, bureaucrat, населен, росс, горд, россиян, штамм, закон, прав, inhabited, ross, proud, Russians, strain, law, rights, иммунитет, минздрав, представител, предложен, дет immunity, ministry of health, representative, proposed, children	Vkontakte; Tik Tok; СМИ Media
4	Защита прав Rights Protection	затронет, прав ребенк, вакцин грипп, уполномочен, соглас will affect, the rights of the child, flu vaccines, authorized, consent вакцинац, медсестр, решен суд, вакцин, ребенк, сад, детск, vaccines, nurses, court decided, vaccines, child, kindergarten, children, непривит, вакцинац, суд, родител, дет, отказ unvaccinated, vaccinated, court, parent, children, refusal	СМИ; Media Форумы Forums
5	Конспирологические аргументы Conspiracy arguments	добровольн, введен вакцин, вакцинац, чипирован, voluntarily, introduced vaccines, vaccinated, chipped, вакцинирован, оруж массов, сомнительн, таин, генетическ vaccinated, weapons of the masses, dubious, mystery, genetically код, дом, америк, украин, выпуск, трамп, запад, code, house, americ, ukraine, release, trump, west, рекоменду, кеннед младш, ф кеннед, виде, обновлен, recomend, kenned jr, f kenned, vide, updated, антихрист, прав свобод, лишн, таин, цивилизац, жител, antichrist, rights of freedom, superfluous, mysteries, civilized, inhabitant, уничтож, лжи, совет, цифров, безопасн, истин, разум, destroy, lies, advice, digital, safe, truths, reason, людъм, пандем лжи, концлагер, шок, встреч, теор заговор, people, pandem of lies, concentration camp, shock, meetings, conspiracy theory, сопротивлен, похорон, медсестр resisted, funeral, nurses	Facebook; Odnoklassniki; Telegram; Tik Tok; Live Journal
6	Небезопасный состав вакцин Vaccines are not safe	аутизм, получа, кислот, серно, инд, рыб, тест, частиц, autism, getting, acids, sulfur, ind, fish, test, particles, абортирова, ртут, алюмин, став, убииств, противореч, abortion, mercury, aluminum, becoming, murder, contradictory, антибиотик, животн, кодекс, материа, привод, mrc 5, mrc, antibiotic, animal, code, material, drive, mrc 5, mrc, геном, эмбриональн, аномальн, абортирова человеческ, genome, embryonic, abnormal, aborted human, 560, раков, опухол 560, cancer, tumor	Twitter; Tik Tok; Форумы Forums
7	Обязательная вакцинация Mandatory vaccination	обязательн, обязательно, обязательно вакцинац, социальн, obligatory, obligatory, obligatory vaccinated, social, министерств, данно, биометрическ, министерств ministries, data, biometric, ministries здравоохранен, обеспечен healthy, secure	Odnoklassniki
8	Ограничительные меры Restrictive measures	власт, прививк, штраф, рубл, наказан, собянин, power, vaccination, fine, ruble, punished, Sobyenin, административн, грипп, населен, росс, сад, детск сад, administrative, flu, populated, ross, garden, kindergarten, посещен, вылеч, посещен детск, допуск, родово, реакц visited, cured, visited for children, admission, generic, reaction мант, список, разобщен mantoux, list, split	СМИ; Media Форумы Forums

* На основе анализа всех слов семантического поля антивакцинальной пропаганды. В рамках семантического состава тематик могут фигурировать слова, не вошедшие в анализ на основе ТОП-200 слов.

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continued table

№	Наименование тематики Topic name	Семантический состав Semantic composition	Площадки Platforms
9	Религиозная риторика Religious rhetoric	бог, господ, боже, геитс, грех, болезн, дет, библи, прививк, god, lord, god, gates, sin, disease, children, bible, vaccinations, фонд fund	You Tube
10	Чипирование Chipping	нан, микрочип, хозяев, паник, хозяев денег, хозя, хозя денег, катасон, нан микрочип, вакцинац медлен, вакцинац, money, katason, nan microchip, vaccination is slow, vaccination, чипизац, прививк, дет, вирус, бизнес, политик, чипизац chipizats, vaccination, children, virus, business, politician, chipizats вакцинац, искусственнииинтелект, человек, пандем, нан, vaccines, artificial intelligence, man, pandemic, nan, микрочип, фонд, кор, вирус, прививк, денег, человечеств microchip, fund, core, virus, inoculation, money, humanity	Telegram; Tik Tok; Live Journal

раза. Таким образом, со стороны СМИ наблюдается низкий интерес к тиражированию сообщений антивакцинальной пропаганды и большая часть публикаций обладает низким уровнем заметности.

Анализ семантического поля сообщений антивакцинальной направленности

Анализ семантического поля транслируемых антивакцинальных сообщений показал, что их риторика в Facebook, Instagram, Вконтакте, Одноклассники, Telegram, Twitter, Tik Tok, You Tube, Live Journal, СМИ и на форумах является в целом схожей.

На рисунке 8 представлен ТОП-30 ключевых слов, наиболее часто содержащихся в антивакцинальных сообщениях в соцсетях, СМИ и на форумах. В качестве объекта антивакцинальной риторики чаще всего в постах фигурируют слова «вакцины», «вакцинация», «прививки» (165 285, 112 801 и 128 569 раз соответственно).

Такая риторика в большей степени направлена на детскую вакцинацию. Часто упоминаются различные формы слова «дети» (84556 раз) и «ребенок» (31607 раз). В содержании сообщений также отмечается высокая частота упоминания врачей (42102 раза), что подчеркивает акцент на «роли» (скорее «негативной») врачей в процессе вакцинации.

Целевой аудиторией антивакцинальной пропаганды являются, в первую очередь, родители (совокупное упоминание 26 255 раз) – слово «родители» входит в ТОП-30 по упоминаемости на всех площадках, кроме Tik Tok.

Чаще всего антивакцинальные сообщения содержат следующие негативные установки в отношении вакцинации:

- в вакцинах содержатся алюминий и ртуть;
- вакцинация может привести к параличу;
- вакцинация – это геноцид;
- вакцинация может привести к смерти;
- вакцинация опасна;
- побочные эффекты вакцинации;
- прививки – причина рака;

- прививки вызывают бесплодие;
- вакцинация – причина аутизма;
- вакцинация влечет за собой аллергические реакции;
- поствакцинальные осложнения;
- вакцинация смертельна;
- вакцинация – бизнес;
- прививки снижают/ухудшают/ослабляют/убивают иммунитет;
- вакцины приносят вред.

Основная часть критических сообщений относится к вакцинации от гриппа, кори, полиомиелита и БЦЖ. Немного реже предметом обсуждения выступают туберкулез, вакцины против гепатита В и коклюша/дифтерии/столбня (АКДС).

Выявленные негативные установки в отношении вакцинации подтверждаются экспертными позициями в части основных «мифов» об иммунопрофилактике [10].

Помимо формирования негативного отношения к вакцинам в информационном пространстве, идет пропаганда, направленная на формирование недоверия к государству и его институтам. Упоминание в сообщении слов «правительство», «система здравоохранения», «власть», «государство» наиболее характерно для таких площадок, как Tik Tok, Instagram, YouTube и СМИ. Стоит отметить также наличие религиозной компоненты в рамках сообщений антивакцинальной направленности на платформах Вконтакте, Tik Tok, YouTube.

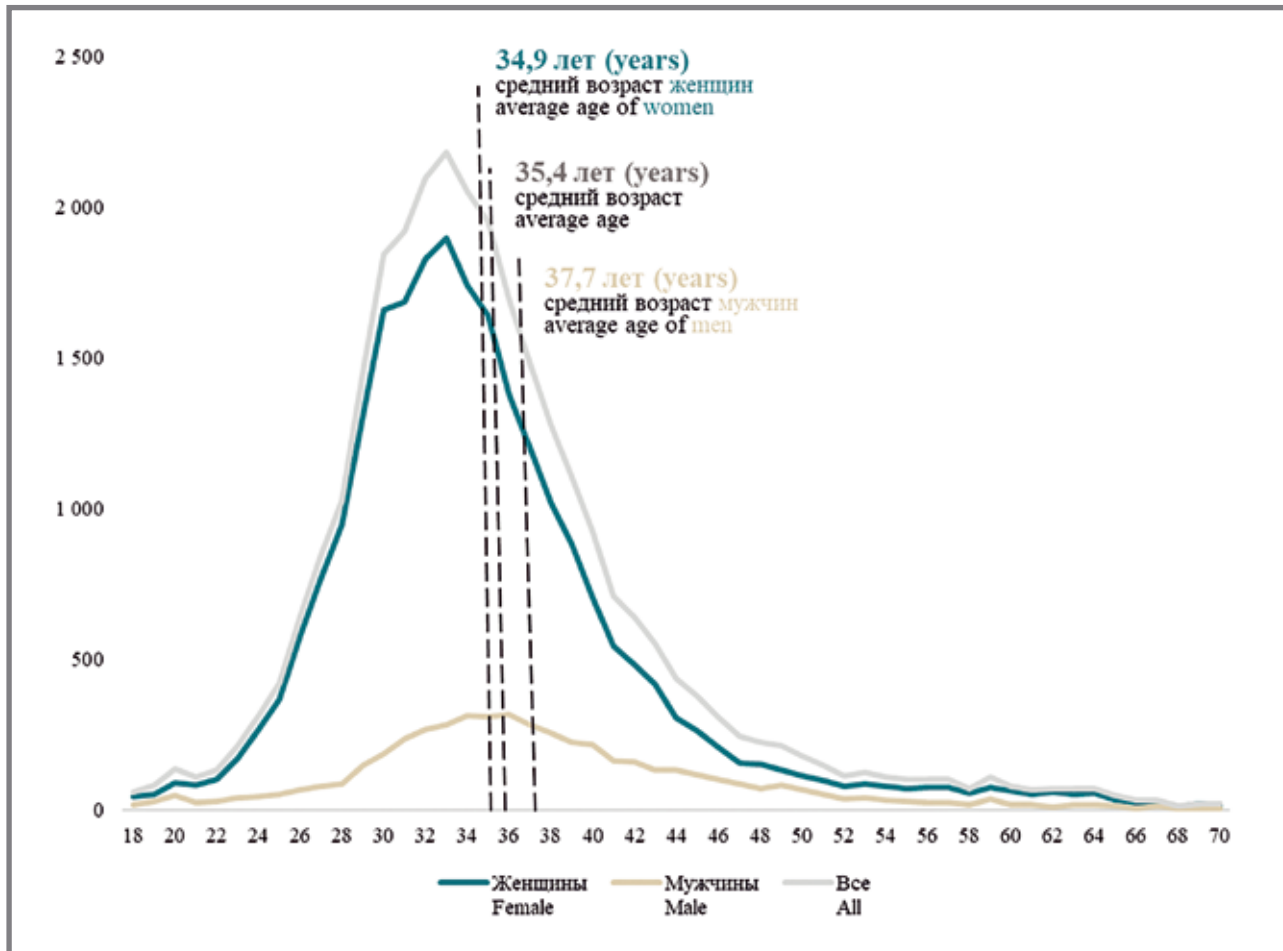
В таблице 1 представлена сводная информация по выявленным тематикам* с указанием площадок, на которых конкретная тематика была выявлена на основе семантического анализа.

Наиболее популярной стала тематика, связанная с Биллом Гейтсом и ВОЗ – она отмечена на 9 из 11 площадок. В дополнение к теме аффилированности Гейтса и ВОЗ была выявлена группа слов, определяющая конспирологические аргументы

* Тематики сообщений – это темы обсуждений, состоящие из определенных наборов слов и словосочетаний, отражающих единый смысловой посыл. Тематики сообщений были определены на основе анализа частоты встречаемости слов в сообщениях, а также их фигурирования в рамках одного текста.

Рисунок 9. Возрастной состав целевой аудитории антивакцинального движения в разрезе гендерной принадлежности*

Figure 9. Age of the target audience of the anti-vaccination movement by gender



против вакцинации без привязки к конкретным организациям (фиксация на 5 из 11 площадках).

На основе полученных результатов семантического анализа можно сделать вывод о наличии следующих факторов, повышающих внимание граждан к антивакцинальным призывам:

- недоверие к государству и системе здравоохранения в целом;
- неодобрение вакцинации в целом;
- подозрительность в отношении к российским производителям, уверенность в низком качестве вакцин;
- недоверие к медработникам и медперсоналу;
- пандемия COVID-19, на фоне которой растет частота сообщений антивакцинальной направленности;
- карантинные меры, которые поспособствовали увеличению среднего времени, проводимого пользователями в Интернете;
- государственные меры, направленные на снижение распространения коронавирусной инфекции;
- процесс ускоренной разработки и регистрации российской вакцины против коронавируса.

Касательно системы иммунопрофилактики также существует ряд позиций, формирующих неудовлетворенность качеством оказываемых медицинских услуг. Важно отметить, что недостатки системы иммунопрофилактики отмечаются в т.ч. представителями органов государственной власти. Так, в «Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года» в числе ключевых рисков для развития системы иммунопрофилактики, отмечены:

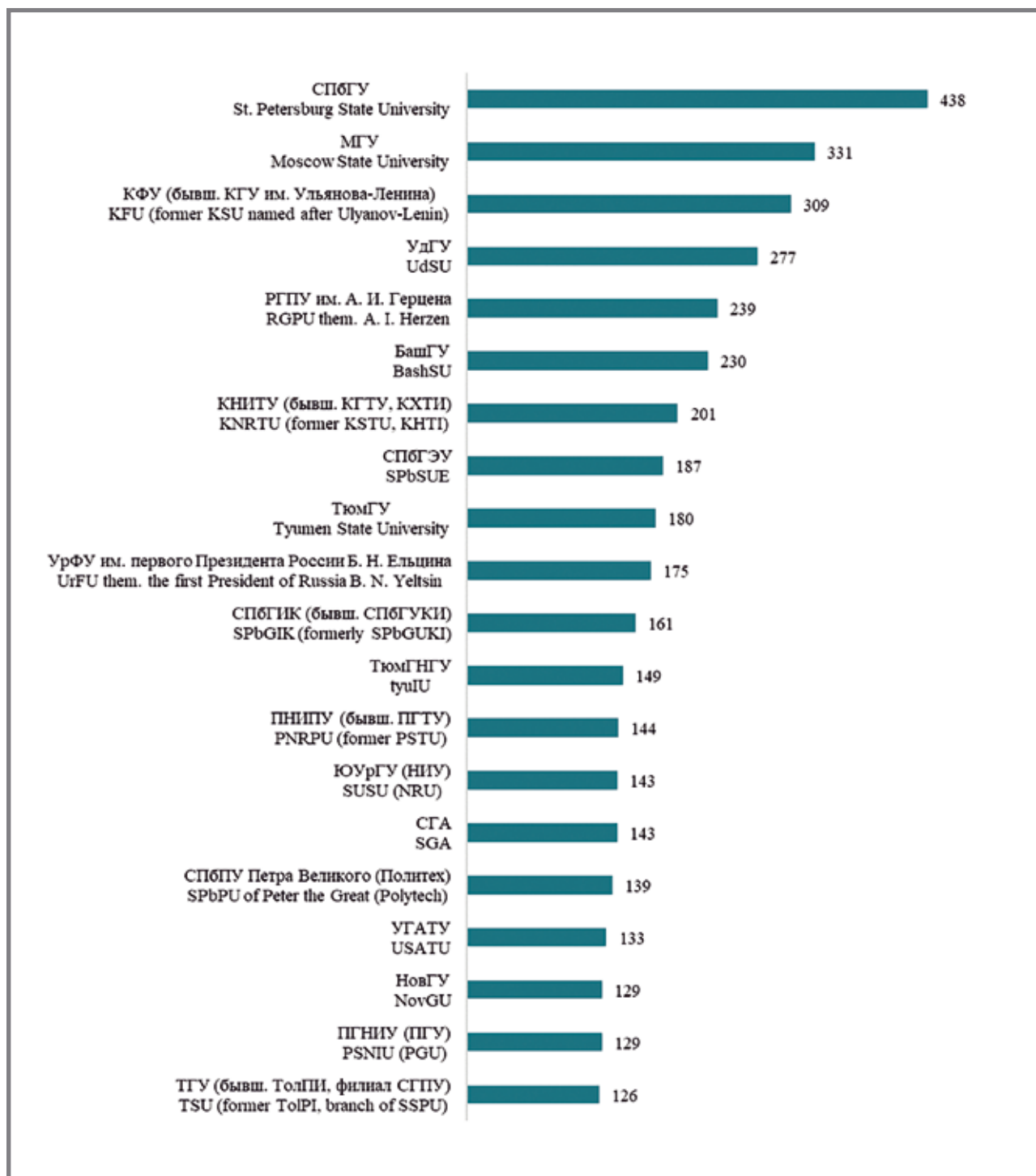
- неудовлетворенность граждан доступностью медицинской помощи вследствие перебоев в поставках иммунобиологических препаратов;
- риск возникновения поствакцинальных осложнений ввиду недостатков оснащенности медицинских организаций;
- риск снижения эффективности вакцин;
- риск невыполнения программы иммунизации, связанный с производственными возможностями отечественной фармпромышленности.

Среди основных установок, формирующих недоверие населения к вакцинации, можно отметить [8]:

1. Убеденность в отсутствии риска заражения инфекционными заболеваниями. Люди сомневаются в необходимости вакцинации от инфекций,

* На основе данных о 29 351 пользователем.

Рисунок 10. ТОП-20 высших учебных заведений на основе выборки ЦА антивакцинального движения, человек
Figure 10. TOP-20 higher education institutions based on the sample of the target audience of the anti-vaccination movement, people



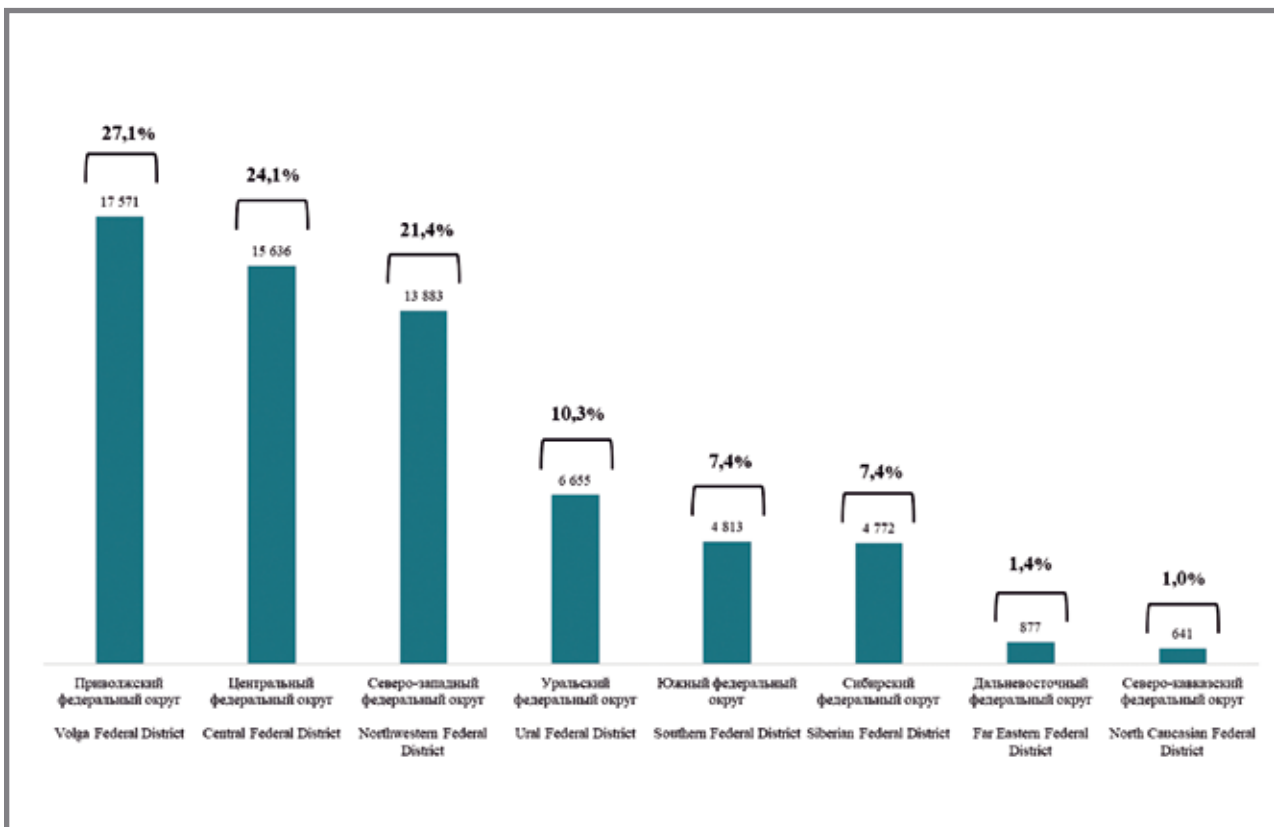
мало распространенных в регионе их проживания. При этом не учитывается тот факт, что низкий уровень заболеваемости обусловлен в первую очередь формированием популяционного иммунитета к инфекции благодаря своевременной вакцинации.

2. Страхи перед поствакцинальными реакциями/осложнениями превалируют над страхом заболеть;
3. Страх развития серьезных проблем со здоровьем (в т.ч. по причине распространенности

мифа о взаимосвязи между вакцинацией, аутизмом и бесплодием) и летального исхода после вакцинации;

4. Недоверие к составу вакцин (в т.ч. содержание в составе ряда вакцин ртути и алюминия);
5. Распространенное мнение о том, что вакцинация только ослабляет иммунитет вакцинируемого;
6. Убежденность в том, что формирование естественного иммунитета к заболеваниям эффективнее.

Рисунок 11. Географическая представленность целевой аудитории антивакцинального движения – федеральные округа РФ, человек*
Figure 11. Geographic representation of the anti-vaccination movement target audience - federal districts of the Russian Federation, people



Анализ целевой аудитории антивакцинального движения

Исследование целевой аудитории антивакцинальной пропаганды позволяет составить типовой портрет представителя данной группы граждан на основе половозрастных характеристик, уровня образования, географической представленности, культурных предпочтений и интересов.

Выборка на основе анализа социальной сети Вконтакте составила 90 937 человек. Значительную часть аудитории составляют женщины (77 465 пользователей, 85%), мужчины также являются участниками антивакцинальных групп, но и их численный состав значительно ниже (13 472, 15%). Средний возраст представителя ЦА составляет 35,4 лет** (рис. 9). Однако средний возраст мужской аудитории выше женской (37,7 лет против 34,9*** лет).

Значительная часть аудитории состоит в браке – 16 037 человек, что составляет 83,1%**** от об-

щего числа пользователей, для которых доступна информация о семейном положении. Полученный вывод можно экстраполировать на всю аудиторию антивакционального движения, так как вопросами вакцинации задаются в первую очередь родители. В условиях высокой значимости традиционных ценностей в российском обществе рождение детей чаще всего происходит в рамках официального брака.

Данные о высшем образовательном учреждении доступны о 37 931 пользователе****, что составляет 42% выборки целевой аудитории. ТОП-20 учебных заведений высшего образования представлен на рисунке 10.

Значительная часть выборки подписчиков антивакцинальных групп (42%) являются образованными людьми, которые при формировании отношения к вакцинации предварительно изучают информацию по данному вопросу (включая статистические данные и законодательные аспекты). Лидирующую позицию по численности российской аудитории антивакционального движения занимает

* На основе данных о 64 848 пользователей из России, указавших город, по которому можно было определить субъект и федеральный округ РФ. Доля каждого федерального округа была рассчитана от 64 848 человек.

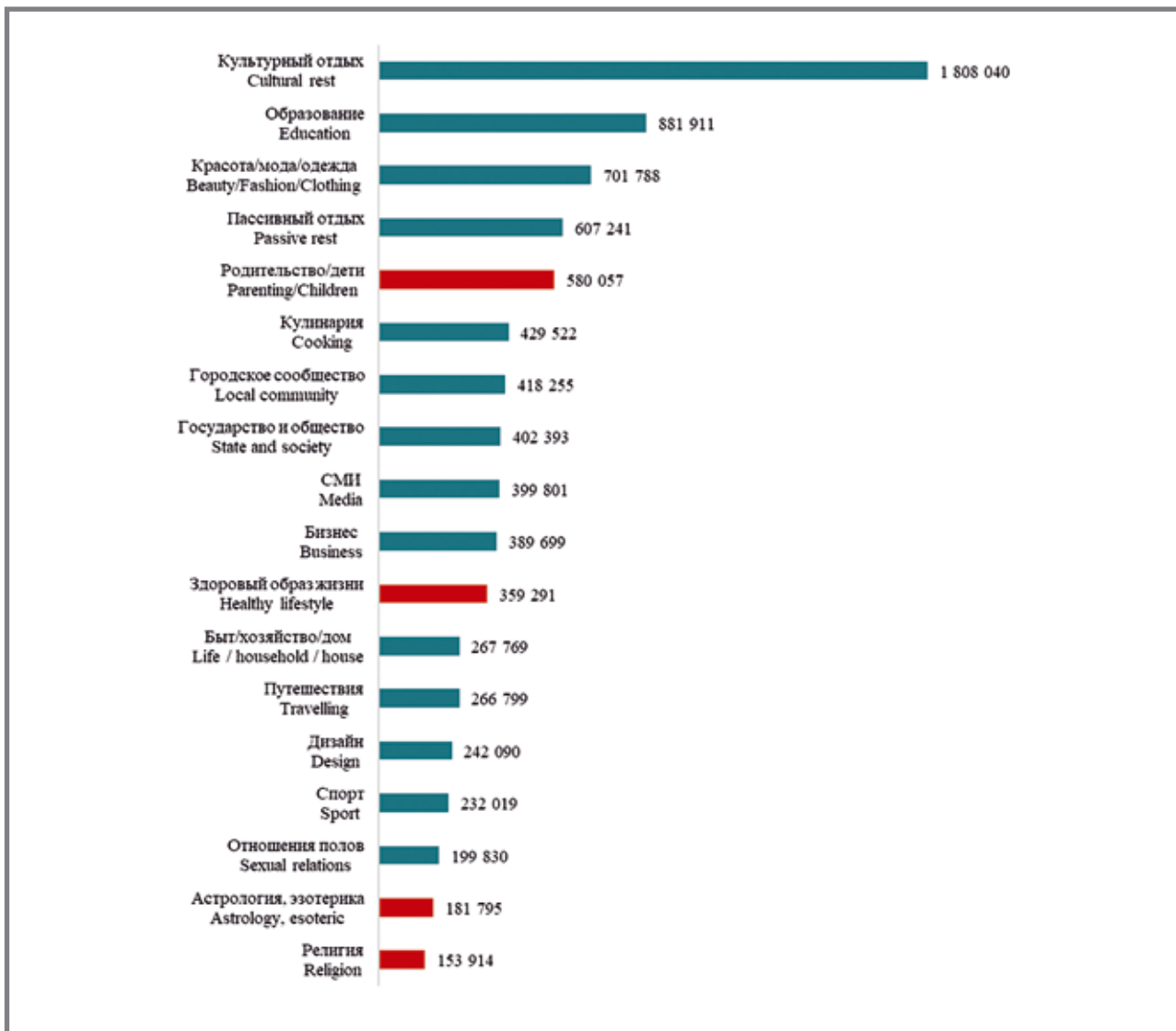
** 95% доверительный интервал равен (35,3; 35,5).

*** Разница является статистически значимой по итогам проведения t-теста, p-value<0,05.

**** На основе данных о 19 928 пользователях.

**** Отсутствие данных о пользователях обусловлено их нежеланием раскрывать информацию о возрасте. Также стоит учитывать, что часть данных может быть недостоверной, так как человек может указать любой статус в анкете.

Рисунок 12. Рейтинг интересов целевой аудитории антивакцинального движения на основе совокупного количества подписок пользователей
Figure 12. Interests rating of the anti-vaccination movement audience based on the total number of user subscriptions



Приволжский федеральный округ (17 571 человек, что составляет 27,1%; рисунок 11). При этом по численности населения ПФО отстает от Центрального ФО на 1,2 млн человек*.

Почти треть (24,1%) российской аудитории антивакцинального движения составляют жители Центрального федерального округа (15 636 человек), близкое число пользователей фиксируется также в Северо-Западном федеральном округе (13 883 человека, что составляет 21,4%).

Наименьшая доля ЦА приходится на Дальневосточный и Северо-Кавказский федеральные округа (877 и 641 пользователь, 1,4% и 1% соответственно). Опосредованно это может говорить о том, что в приведенных федеральных округах ввиду культурных и религиозных особенностей меньший процент людей, склонных к антивакцинальным взглядам.

Важную роль для понимания ЦА антивакцинального движения и при выборе «рычагов» влияния играют интересы и особенности образа жизни, определяющие склонность индивида к согласию с антивакцинальной риторикой. В рамках исследования такие интересы определялись на основе подписок пользователя на группы и паблики различных тематик в соцсети Вконтакте. Одним из самых типичных интересов аудитории является «культурный отдых», который включает в себя досуг разного рода – 1,8 млн подписок целевой аудитории, что составляет 18,8% от совокупного количества зафиксированных подписок (рис. 12).

Особое внимание стоит уделить группам интересов, приверженность которым может стимулировать интерес к антивакцинальной пропаганде:

- «Родительство/дети»: родительство способствует большей концентрации человека на информации, относящейся к детям, в том числе в вопросе вакцинации. В этой связи большую роль играет концепция «осознанного чел.

* По данным на 03.11.2020, численность населения Приволжского федерального округа составляет 29,3 млн. человек, а численность населения Центрального федерального округа составляет 39,4 млн чел.

родительства», связанная с установкой о «думающих» родителях, которые не будут «колоть ребенку все подряд». Совокупное количество подписок по данной группе интересов по итогам анализа составило 580 057. Среднее количество подписок на сообщества* в расчете на одного человека составляет 6,4 подписки. Иными словами, каждый человек из рассматриваемой выборки (90 937 человек) подписан в среднем на 6 групп по тематике «Родительство/дети».

- «Здоровый образ жизни»: группа интересов частично связана с вегетарианством, веганством, сыроедением, что обуславливает большую вероятность отказа от вакцинации на основании осознанных самоограничений. Совокупное количество подписок по данной группе интересов составило 359 291. Среднее количество подписок на сообщества в расчете на одного человека составляет 4,1 подписки. Другими словами, каждый индивид из рассматриваемой выборки (90 937 человек) подписан в среднем на 4 группы с тематикой «Здоровый образ жизни».
- «Астрология, эзотерика»: увлечение гороскопами, вера в карму, потусторонние силы также формируют дополнительную восприимчивость к ненаучным аргументам антивакцинального движения. В этой связи возможен рост внимания аудитории к различным теориям заговора. Совокупное количество подписок по данной группе интересов составило 181 795. Среднее количество подписок на сообщества в расчете на одного человека составляет 2,1 подписки. Каждый индивид из рассматриваемой выборки (90 937 человек) подписан в среднем на 2 группы по тематике «Астрология, эзотерика».
- «Религия»: данная группа интересов может влиять на принятие решение отказаться от вакцинации по религиозным соображениям, поскольку верующая аудитория высоко восприимчива к доводам теологического характера. Совокупное число подписок по данной группе интересов составило 153 914. Среднее число подписок на сообщества в расчете на одного человека составляет 1,7 подписки. Каждый индивид из рассматриваемой выборки (90 937 человек) подписан в среднем на 1 группу по тематике «Религия».

Представленные тематики являются для представителей антивакцинального движения факторами воздействия, поэтому выявленные особенности ЦА должны быть учтены при разработке и реализации мер по повышению приверженности вакцинопрофилактике.

Анализ групп влияния антивакцинального движения

Деятельность участников ключевых групп влияния характеризуется высоким уровнем сплоченности

внутри антивакцинального движения, что проявляется во взаимных репостах информации, совместных акциях, прямых эфирах и анонсировании мероприятий «соратников». В рамках данного раздела исследования были определены группы влияния антивакцинального движения на основе активностей в информационном поле в 2019 – 2020 гг. Объектами анализа выступили наиболее заметные представители каждой группы:

- 1) представители медицинского сообщества: данная группа представлена лицами, имеющими медицинское образование;
- 2) лидеры общественного мнения: блогеры и публичные люди с большим количеством подписчиков в личных аккаунтах социальных сетей;
- 3) государственные служащие: в группу вошли лица, занимающие должности в органах государственной власти;
- 4) члены общественных организаций.

Личность каждого представителя обозначенных групп была изучена для выявления источников транслирования информации, мотивов участия в антивакцинальном движении, инструментов взаимодействия и формируемых у населения страхов.

Агрегированная информация по параметрам в разрезе групп влияния представлена в таблице 2.

Среди основных мотивов участия в антивакцинальном движении можно выделить коммерческие интересы по продвижению услуг и продуктов, альтернативных вакцинации (гомеопатия, натуропатия и др.), а также привлечение внимания аудитории за счет участия в обсуждении актуальной повестки для дальнейшего извлечения выгоды. При этом, важно отметить, что наиболее активные представители антивакцинального движения (лидеры мнений) в большинстве своем не имеют медицинского образования.

Для распространения информации представители движения используют собственные сайты, социальные сети, книги, телевидение, проводят вебинары, семинары, участвуют в профильных мероприятиях (в том числе на государственном уровне), организуют различные акции. Значительная часть материалов представляет собой перепечатки и репосты.

Результаты исследования подтверждают тезисы других исследователей: российское антивакцинальное движение является частью международного движения – исповедует общую (международную) идеологию, использует пропагандистские материалы. Антивакцинаторы активно переводят на русский язык и публикуют англоязычную антипрививочную литературу [10,11].

Для деятельности антивакцинального движения также характерна регулярность подачи информации – ежедневная публикация сторис**, проведение прямых эфиров, запуск различных активностей

* Расчет среднего проводился на основе отношения совокупного количества подписок к объему выборки (90 937 человек).

** Сторис – удобный и актуальный формат контента в Instagram; мощный инструмент увеличения охвата, вовлеченности, узнаваемости аккаунта.

Таблица 2. Основные характеристики ключевых групп влияния антивакцинального движения
Table 2. Main characteristics of the key influence groups of the anti-vaccination movement

Наименование группы влияния Influence group name	Источник транслирования информации Source of information	Мотивы участия в антивакцинальном движении Motives for participating in the anti-vaccination movement	Инструменты воздействия Tools of influence	Страх, формируемые среди граждан Shared fears
Представители медицинского сообщества Members of the medical community	<p>Личные сайты; Personal websites; Facebook; Vkontakte; Odnoklassniki; Instagram; Telegram; Tik Tok; YouTube; Радио; Radio; Телевидение; Television; Научно-практические профильные мероприятия; Scientific and practical specialized events; Очные и онлайн семинары, мастер-классы; Face-to-face and online seminars, master classes; Книги Books</p>	<p>Продвижение собственных услуг; Promotion of own services; Продвижение препаратов и услуг специалистов-гомеопатов; Promotion of medicines and services of homeopathic specialists; Продажа консультаций; Sale of consultations; Политическая ангажированность; Political engagement; Повышение собственной медийной узнаваемости и узнаваемости своего бизнеса Increasing their own media awareness and recognition of business</p>	<p>Изданные книги; Publication of books; Предоставление интервью; Providing an interview; Ведение собственного сайта; Maintaining website; Ведение социальных сетей; Maintaining social networks; Участие в прямых эфирах; Participation in live broadcasts; Участие в профильных мероприятиях (круглые столы, парламентские слушания); Participation in specialized events (round tables, parliamentary hearings); Чтение лекций; Lectures; Проведение мастер-класса; Conducting a master class; Публикация научных статей Publication of scientific articles</p>	<p>Возможное снижение иммунитета после прививки; Possible decrease in immunity after vaccination; Недоверие к государству и медицинскому сообществу; Distrust of the state and the medical community; Недоверие к государству и производителям вакцин; Distrust of the state and vaccine manufacturers; Недоверие к государству и системе здравоохранения; Distrust in the state and the healthcare system; Недоверие к медикаментам (как к вакцинам, так и ко всем лекарственным препаратам в целом); Distrust of medicines (both vaccines and all medicines in general); Недоверие к медицинскому персоналу и медицине в целом; Distrust of medical personnel and medicine in general; Прививки могут привести к смерти; Vaccinations can lead to death; Развитие других более страшных и тяжелых заболеваний из-за вакцинации; The development of other more terrible and serious diseases due to vaccination; Снижение иммунитета после прививки; Decreased immunity after vaccination; Страх бесплодия из-за прививок; Fear of infertility due to vaccinations; Страх возникновения заболеваний из-за вакцинации; Fear of disease due to vaccination; Боязнь побочных эффектов и осложнений; Fear of side effects and complications; Боязнь стать инвалидом после прививки Fear of becoming disabled after vaccination</p>
Лидеры общественных мнений Opinion leaders	<p>Facebook; Vkontakte; Odnoklassniki; Instagram; Telegram; Tik Tok; YouTube; Яндекс Дзен; Yandex Zen; LiveJournal; Специализированная блог-платформа scibook.org; Specialized blogging platform scibook.org; Twitter; Мероприятия Events</p>	<p>Участие в продвижении политически ангажированной консервативной повестки; Participation in the promotion of a politically biased conservative agenda; Коммерческие интересы в рамках продвижения практик «натуропатии»; Commercial interests in the promotion of «naturopathy» practices; Привлечение внимания подписчиков Attracting the attention of subscribers</p>	<p>Изданные книги; Publication of books; Предоставление интервью; Providing an interview; Ведение социальных сетей; Maintaining social networks; Участие в прямых эфирах; Participation in live broadcasts; Участие в профильных мероприятиях (круглые столы, парламентские слушания) Participation in specialized events (round tables, parliamentary hearings)</p>	<p>Недоверие к вакцинации; Lack of confidence in vaccination; Недоверие к государству и системе здравоохранения; Distrust in the state and the healthcare system; Недоверие к качеству вакцин и производителям вакцин; Distrust in the quality of vaccines and vaccine manufacturers; Недоверие к самой процедуре вакцинопрофилактики; Distrust of the vaccination procedure itself; Недоверие к международным организациям здравоохранения (ВОЗ); Distrust of international health organizations (WHO); Снижение иммунитета; Decreased immunity; Боязнь побочных эффектов и осложнений; Fear of side effects and complications; Боязнь стать инвалидом после прививки Fear of becoming disabled after vaccination</p>

Таблица 2. Продолжение
Table 2.

Наименование группы влияния Influence group name	Источник транслирования информации Source of information	Мотивы участия в антивакцинальном движении Motives for participating in the anti-vaccination movement	Инструменты воздействия Tools of influence	Страхи, формируемые среди граждан Shared fears
Государственные служащие Civil servants	<p>Личные сайты; Personal websites; Facebook; Vkontakte; Odnoklassniki; Instagram; Telegram; YouTube; Twitter; Мероприятия Events</p>	<p>Медийное продвижение собственной персоны в качестве эксперта по актуальным вопросам; Media promotion of one's own person as an expert on topical issues; Стремление к участию в «экспертном» обсуждении актуальной повестки The desire to participate in the «expert» discussion of the current agenda</p>	<p>Ведение социальных сетей; Maintaining social networks; Участие в профильных мероприятиях; Participation in specialized events; Предоставление интервью Providing an interview</p>	<p>Недоверие к врачам; Distrust of doctors; Недоверие к системе здравоохранения и государству; Distrust in the healthcare system and the state; Недоверие к международным организациям здравоохранения (ВОЗ); Distrust of international health organizations (WHO); Недоверие к СМИ; Distrust of the media; Недоверие к вакцинам; Lack of confidence in vaccines; Боязнь смерти или инвалидности из-за вакцин Fear of death or disability due to vaccines</p>
Общественные организации Public organizations	<p>Сайты организации; Organization websites; Facebook; Vkontakte; Odnoklassniki; Instagram; Telegram; YouTube; Twitter; Мероприятия Events</p>	<p>Защита семьи, жизни, свободы; Protection of family, life, freedom; Получение финансовой выгоды (организация существует за счет пожертвований); Obtaining financial benefits (the organization exists at the expense of donations); Личные интересы (защита прав своих детей); Personal interests (protection of the rights of their children); Защита прав и законных интересов семьи и ребенка Protection of the rights and legitimate interests of the family and the child</p>	<p>Ведение социальных сетей; Maintaining social networks; Направление обращений представителям государственной власти; Sending appeals to representatives of state authorities; Участие в акциях; Participation in promotions; Сбор подписей для петиций Collection of signatures for petitions</p>	<p>Недоверие к государству и системе здравоохранения; Distrust in the state and the healthcare system; Недоверие к производителям вакцин; Distrust of vaccine manufacturers; Недоверие к федеральным СМИ; Distrust of the federal media; Страх снижения иммунитета из-за вакцинации; Fear of reduced immunity due to vaccination; Страх поствакцинальных осложнений; Fear of post-vaccination complications; Недоверие к фармпроизводителям Distrust of pharmaceutical manufacturers</p>

Problem-Solving Article

в рамках коммуникационных каналов. В этом аспекте можно выделить Инстаграм (формат – ведение сторис и прямых эфиров).

С учетом расширения инструментов влияния и актуализации смысловых посылов ведущих представителей антивакцинального движения на фоне пандемии, можно сделать вывод о формировании следующих угроз:

- неопределенность в отношении необходимости вакцинации;
- рост недоверия к:
 - вакцинам;
 - целям;
 - врачам и профильным специалистам;
 - производителям вакцин;
 - составу вакцин;
 - государству;
 - системе вакцинопрофилактики населения;
 - международным организациям.

Текущие методы регулирования антивакцинальной кампании со стороны государства, врачебного сообщества, представителей медиа (лидеров мнений)

Государственная политика в отношении повышения приверженности граждан вакцинации, а также деятельность представителей провакцинального движения играют большую роль в укреплении доверия населения к иммунопрофилактике. Понимание алгоритма управления антивакцинальной кампанией позволит выявить слабые места и возможности для повышения эффективности мероприятий, внедрения новых подходов к процессу повышения приверженности граждан вакцинации.

Ключевыми группами участников процесса информирования населения о вакцинопрофилактике являются:

- органы государственной власти – профильные федеральные органы исполнительной власти, осуществляющие разработку и реализацию госполитики и нормативно-правовое регулирование в сфере здравоохранения и высшего образования, а также организацию и проведение государственного санитарно-эпидемиологического надзора;
- представители врачебного сообщества – врачи и профессиональные объединения, ведущие активную деятельность по популяризации вакцинации в социальных сетях, а также посредством иных инструментов;
- представители медиа (лидеры мнений) – блогеры (преимущественно без медицинского образования), занимающиеся популяризацией вакцинации в рамках доступных каналов коммуникации.

Ниже в таблице 3 представлена информация об основных методах и способах воздействия перечисленных выше групп на процесс информирования граждан о вакцинопрофилактике.

Перечисленные группы участников приносят широкий спектр методов и способов

информационного воздействия на граждан для повышения приверженности вакцинации – отдельные информационные порталы, ведение социальных сетей, очные просветительские мероприятия, специальные проекты, организация горячих линий по вопросам вакцинопрофилактики.

Несмотря на наличие разнообразных инструментов и практик, стоит отметить отсутствие общего диалога между органами власти, представителями врачебного сообщества и лидерами мнений. Каждая из рассмотренных практик является самостоятельным, обособленным от деятельности других представителей мероприятием. В рамках информационно-просветительской кампании отсутствует единый контур, что, в свою очередь, снижает ее эффективность.

Слабые стороны одной группы влияния могут быть нивелированы сильными сторонами другой и наоборот. Совместная комплексная и системная работа на всех уровнях позволит преодолеть рост влияния антивакцинального движения и негативное отношение населения к вакцинации.

Очевидно, что решение проблемы снижения доверия населения под воздействием деятельности антивакцинального движения, риторики в СМИ и соцсетях, недоверия к государству и системе здравоохранения и личного восприятия рисков вакцинации требует комплексного подхода к организации мероприятий на федеральном и региональном уровнях. Разработанные меры должны учитывать взаимозависимость и взаимосвязь региональных и федеральной систем здравоохранения и могут быть использованы при разработке государственных мер для повышения приверженности вакцинопрофилактике

Базовые условия формирования и повышения доверия населения вакцинопрофилактике могут быть созданы за счет реализации работы по следующим ключевым позициям:

- разработка и утверждение для медицинских работников единого Стандарта по информированию об иммунопрофилактике, работе с возражениями и предубеждениями;
- увеличение нормативов рабочего времени приема для проведения врачами разъяснительной работы по вопросам иммунопрофилактики;
- увеличение числа учебных часов для изучения вопросов, связанных с иммунопрофилактикой, в рамках базового и непрерывного медицинского образования;
- совершенствование формы информированного добровольного согласия на проведение профилактических прививок;
- включение тематических блоков по вопросам иммунопрофилактики в программы общего и профессионального образования, начиная с дошкольного.

Развитие системы иммунопрофилактики должно осуществляться в том числе за счет изменения нормативной правовой базы с целью эффективной

Таблица 3. Карта участников процесса информирования населения о вакцинопрофилактике
Table 3. Map of participants in the process of informing the population about vaccination

Группа участников процесса информирования населения о вакцинопрофилактике A group of participants in the process of informing the population about vaccination	Методы/ способы воздействия Methods / tools of influence	Слабые стороны Weaknesses	Сильные стороны Strengths
<p>Органы государственной власти Public authorities</p>	<p>Портал «Специалисты о прививках» / Сайт «Я привит.ру»; Portal «Vaccination Specialists» / Website «I am vaccinated.ru»; Лекции о необходимости вакцинации в рамках проекта «Добро в село»; Lectures on the need for vaccination as part of the Welcome to the Village project; Публикация тематических видеороликов; Publication of thematic videos; Публикация информационных статей и постов; Publication of informative articles and posts; Информационные материалы для скачивания (плакаты, листовки, буклеты и т.д.); Information materials for download (posters, leaflets, booklets, etc.); Акция в социальных сетях под хэштегом #БерегиЗдоровье; Action in social networks under the hashtag #TakecareofHealth; Информационные посты о вакцинах в социальных сетях; Informational posts about vaccines in social networks; Публикация инфографических материалов о вакцинации в социальных сетях; Publication of infographic materials about vaccination in social networks; Дайджест новостей на релевантную тематику; News digest on relevant topics; Горячая линия по вопросам вакцинопрофилактики; Hotline for vaccination issues; Горячая линия по гриппу и ОРВИ Hotline for influenza and SARS</p>	<p>Деятельность по формированию приверженности вакцинопрофилактике фрагментарна; Activities to build adherence to vaccine prevention are fragmented; Информацию по вакцинопрофилактике в социальных сетях сложно найти; Vaccination information on social media is hard to find; Недостаточно активное продвижение и пиар существующих официальных источников информации о прививках; Insufficiently active promotion and PR of existing official sources of information about vaccinations; Нерегулярность мероприятий по формированию приверженности населения вакцинопрофилактике в социальных сетях; Irregularity of activities to form the commitment of the population to vaccination in social networks; Отсутствие подкрепления предоставляемой информации официальными документами The lack of support for the information provided by official documents</p>	<p>Наличие активной акции с вовлечением целевой аудитории; The presence of an active action involving the target audience; Высокий уровень доверия населения к врачам; High level of public confidence in doctors; Доступ к официальному данным об эпидемиологическом благополучии населения РФ; Access to official data on the epidemiological well-being of the population of the Russian Federation; Наличие визуализационных элементов по формированию приверженности вакцинопрофилактике; The presence of visualization elements for the formation of adherence to vaccination; Наличие Инстаграм с грамотной системой навигации Availability of Instagram with a competent navigation system</p>

Таблица 3. Продолжение
Table 3.

<p>Группа участников процесса информирования населения о вакцинопрофилактике A group of participants in the process of informing the population about vaccination</p>	<p>Методы/ способы воздействия Methods / tools of influence</p>	<p>Слабые стороны Weaknesses</p>	<p>Сильные стороны Strengths</p>
<p>Представители врачебного сообщества Members of the medical community</p>	<p>Обучающие курсы; Training courses; Телевизионная программа; TV program; Книги для родителей и специалистов; Books for parents and specialists; Telegram канал; Telegram channel; Видеоинтервью; Video interview; Информационные статьи для родителей; Informational articles for parents; Видеоматериалы; Video materials; Информационные статьи для врачей Informational articles for doctors</p>	<p>Деятельность по формированию приверженности вакцинопрофилактике фрагментарна; Activities to build adherence to vaccine prevention are fragmented; Недостаточно активное продвижение и пиар существующих источников информации о прививках; Insufficiently active promotion and PR of existing sources of information about vaccinations; Нерегулярность мероприятий по формированию приверженности населения вакцинопрофилактике; Irregularity of measures to form the commitment of the population to vaccination; Отсутствие единого контура с государственной информационно-просветительской компанией Lack of a single contour with the state information and educational company</p>	<p>Высокий уровень доверия населения к врачам; High level of public confidence in doctors; Наличие медицинского образования; Availability of medical education; Наличие широкого спектра коммуникационных площадок; Availability of a wide range of communication platforms; Наличие широкой партнерской базы для реализации мероприятий по регулированию антивакцинальной кампании Availability of a broad partnership base for the implementation of measures to regulate the anti-vaccination campaign</p>
<p>Представители медиа (лидеры мнений) Media representatives (opinion leaders)</p>	<p>Акции в Instagram под хэштегами; Shares on Instagram under hashtags; Встречи с родителями; Meetings with parents; Информационные материалы; Informational materials; Информационные посты в социальных сетях; Informational posts on social networks; Карточки в рамках информационного материала для портала «Медуза»; Cards as part of the information material for the Meduza portal; Прямые эфиры в Instagram; Live broadcasts on Instagram; Руководство «Как сделать так, чтобы пациенты хотели прививаться в вашей поликлинике?» в рамках блога; Guide «How to make patients want to be vaccinated in your clinic?» within the blog; Спецпроект «Прививки от рака»; Special project «Vaccinations against cancer»; Участие в интервью Participation in an interview</p>	<p>Недостаточно активное продвижение и пиар существующих официальных источников информации о прививках; Insufficiently active promotion and PR of existing official sources of information about vaccinations; Отсутствие единого контура с государственной информационно-просветительской компанией; Lack of a single circuit with the state information and educational company; Отсутствие профильного медицинского образования (релевантно не для всех представителей) Lack of specialized medical education (not relevant for all representatives); Наличие широкого спектра коммуникационных площадок; Availability of a wide range of communication platforms; Практическая направленность предоставляемой информации; The practical orientation of the information provided; Регулярность реализуемых мероприятий; Regularity of implemented activities; Удобная система навигации в Instagram Convenient navigation system on Instagram</p>	<p>Наличие профильного медицинского образования (релевантно не для всех представителей); Availability of specialized medical education (not relevant for all representatives); Наличие широкого спектра коммуникационных площадок; Availability of a wide range of communication platforms; Практическая направленность предоставляемой информации; The practical orientation of the information provided; Регулярность реализуемых мероприятий; Regularity of implemented activities; Удобная система навигации в Instagram Convenient navigation system on Instagram</p>

реализации мероприятий по повышению приверженности населения вакцинопрофилактике на всех уровнях системы здравоохранения страны.

Рекомендуются следующие нормативные правовые изменения:

1. разработка и утверждение информационно-коммуникационной кампании, направленной на повышение приверженности населения вакцинопрофилактике;
2. утверждение порядка информирования населения об иммунопрофилактике в рамках осуществления государственной информационной политики;
3. утверждение для медицинских работников Стандарта по информированию об иммунопрофилактике, а также по работе с возражениями и предубеждениями;
4. создание официального государственного федерального информационного портала в целях информирования населения об иммунопрофилактике;
5. закрепление за СМИ, социальными сетями и прочими Интернет-ресурсами обязательств по удалению недостоверной информации о вакцинопрофилактике.

Конкретные мероприятия по повышению приверженности населения вакцинопрофилактике актуализируются в рамках дорожной карты с закреплением методологии реализации, ответственных исполнителей, инструментов оценки эффективности и целевых аудиторий. Мероприятия дорожной карты должны учитывать основы и принципы информирования населения о вакцинопрофилактике. Крайне важно интегрировать коммуникационную стратегию в структуру программы иммунизации [16].

Рекомендуется к рассмотрению следующая структура основных направлений реализации предлагаемой к разработке дорожной карты [10,16]:

Заключение

В рамках проведенного исследования удалось рассмотреть и структурировать основные факторы, влияющие на доверие населения к вакцинопрофилактике, включая направления активности в информационном поле, характеристики целевой аудитории и ключевых акторов антивакцинального движения. Наряду с этим проведен анализ существующих мер по ограничению влияния антивакцинального движения и повышения приверженности иммунопрофилактики, осуществляемых усилиями государственных институтов, врачебного сообщества и представителей медиа (лидеров мнений).

Проделанная работа позволила сформировать рекомендации по развитию системы иммунопрофилактики в части информирования населения, изменения нормативной правовой базы и разработки структурного содержания дорожной карты мероприятий по повышению приверженности населения вакцинопрофилактике.

Только за счет реализации комплексной работы на всех уровнях системы здравоохранения в совокупности с усилиями общества возможно повышение доверия населения иммунопрофилактике [8,4]. Мероприятия дорожной карты должны учитывать особенности целевых аудиторий, характеристики информационного поля в части динамики и качественного наполнения, практик воздействия антивакцинального движения и существующих подходов к снижению его влияния.

Литература

1. *Over 1 Billion Worldwide Unwilling to Take COVID-19 Vaccine* [Интернет]: Gallup. Доступно на: <https://news.gallup.com/poll/348719/billion-unwilling-covid-vaccine.aspx>. Ссылка активна на 3 мая 2021.
2. *Ten threats to global health in 2019* [Интернет]: World Health Organization. Доступно на: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>. Ссылка активна на 15 марта 2021.
3. MacDonald NE. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants // *Vaccine*. 2015. Vol. 33, N34. P. 4161–4164.
4. *Вакцины и иммунопрофилактика в современном мире. Руководство для врачей.* Намазова-Баранова Л. С., Брико Н. И., Фельдблюм И. В., ред. Москва: Педиатр; 2021.
5. Streefland P., Chowdhury AMR., Ramos-Jimenez P. Patterns of vaccination acceptance. *Social science & medicine*. 1999. Vol. 49, N12. P. 1705–1716.
6. Poltorak M., Leach M., Fairhead J., et al. MMR talk and vaccination choices: An ethnographic study in Brighton. *Social Science & Medicine*. 2005. Vol. 61, N3. P. 709–719.
7. Dubé E., Loberge C., Guay M., et al. Vaccine hesitancy: an overview // *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2013. Vol. 9, N8. P. 1763–1773.
8. Брико Н. И., Фельдблюм И. В. Современная концепция развития вакцинопрофилактики в России. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(5):4–13
9. Kumar D., Chandra R., Mathur M., et al. Vaccine hesitancy: understanding better to address better. *Israel journal of health policy research*. 2016. Vol. 5, N1. P. 1–8.
10. Тактика формирования приверженности вакцинопрофилактике. Брико Н. И., ред. Практическое руководство. М.: Гэотар-Медиа; 2020.
11. Мац А. Н. Врачам об антипрививочном движении и его вымыслах в СМИ // *Педиатрическая фармакология*. 2009. Т.6, № 6. С. 12–35.
12. Spier RE. Perception of risk of vaccine adverse events: a historical perspective // *Vaccine*. 2001. Vol. 20, P. S78–S84.
13. *Более 40% россиян заявили о недоверии врачам* [Интернет]: Информационное агентство РБК. Доступно на: <https://www.rbc.ru/society/11/12/2019/5df089c29a79479c2d976fb1>. Ссылка активна на 15 марта 2021.
14. *Вакцинация: не надо бояться, нужно разбираться* [Интернет]: Журнал Стратегия. Доступно на: <https://strategyjournal.ru/gosudarstvo/vaktsinatsiya-ne-nado-boyatsya-nuzhno-razbiratsya/>. Ссылка активна на 15 марта 2021.
15. *Поиск целевой аудитории Вконтакте* [Интернет]: Барков.нет. Доступно на: <https://vk.barkov.net/>. Ссылка активна на 15 марта 2021.
16. Брико Н. И., Фельдблюм И. В., Альева М. Х. и др. Концепция риск-коммуникаций по обеспечению приверженности к вакцинации как необходимая составляющая стратегического развития иммунопрофилактики в России. *Общественное здоровье*. 2021. Т. 1, № 1. С. 32–43.

References

1. *Over 1 Billion Worldwide Unwilling to Take COVID-19 Vaccine* [Internet]: Gallup. Available at: <https://news.gallup.com/poll/348719/billion-unwilling-covid-vaccine.aspx>. Accessed: 3 May 2021.
2. *Ten threats to global health in 2019* [Internet]: World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>. Accessed: 15 Mar 2021.

3. MacDonald NE, Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015;33(34):4161–4. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.036
4. *Vakciny i immunoprofilaktika v sovremennom mire*. Ed.: Namazova-Baranova LS, Briko NI, Feldblyum IV. *Rukovodstvo dlya vrachej*. Moscow: Peditr; 2021 (In Russ).
5. Streefland P, Chowdhury AMR, Ramos-Jimenez P. Patterns of vaccination acceptance. *Social science & medicine*. 1999;49(12):1705–16. doi: 10.1016/s0277-9536(99)00239-7
6. Poltorak M, Leach M, Fairhead J, et al. MMR talk and vaccination choices: An ethnographic study in Brighton. *Social Science & Medicine*. 2005;61(3):709–19. doi: 10.1016/j.socscimed.2004.12.014
7. Dubé E, Loberge C, Guay M, et al. Vaccine hesitancy: an overview. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2013;9(8):1763–73. doi: 10.4161/hv.24657
8. Briko NI, Feldblyum IV. The Modern Concept of Development of Vaccine Prevention in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(5):4–13. (In Russ.) doi:10.31631/2073-3046-2019-18-5-4-13
9. Kumar D, Chandra R, Mathur M, et al. Vaccine hesitancy: understanding better to address better. *Israel journal of health policy research*. 2016;5(1):1–8. doi: 10.1186/s13584-016-0062-y
10. *Taktika formirovaniya priverzhenosti vakcinoprofilaktike. Prakticheskoe rukovodstvo*. Ed.: Briko NI. Moscow: Geotar-Media; 2020 (In Russ).
11. Mats A. Information for physicians on the anti-vaccination movement and its myths in mass media. *Pediatric pharmacology*. 2009;6(6):12–35 (In Russ.)
12. Spier RE. Perception of risk of vaccine adverse events: a historical perspective. *Vaccine*. 2001;20:578–584. doi: 10.1016/s0264-410x(01)00306-1
13. *Bolee 40% rossiyan zayavili o nedoverii vracham* [Internet]: *Informacionnoe agentstvo RBC*. (In Russ). Available at: <https://www.rbc.ru/society/11/12/2019/5df089c29a79479c2d976fb1>. Accessed: 15 Mar 2021.
14. *Vakcinaciya: ne nado boyat'sya, nuzhno razbirat'sya* [Internet]: *ZHurnal Strategiya*. (In Russ). Available at: <https://strategyjournal.ru/gosudarstvo/vaktsinatsiya-ne-nado-boyatsya-nuzhno-razbiratsya/>. Accessed: 15 Mar 2021.
15. *Poisk celevoj auditorii Vkontakte* [Internet]: *Barkov.net*. (In Russ). Available at: <https://vk.barkov.net/>. Accessed: 15 Mar 2021.
16. Briko NI, Feldblyum IV, Alyeva MK, et al. The concept of risk communications to ensure adherence to vaccination as a necessary component of the strategic development of immunoprophylaxis in Russia. *Public Health*. 2021;1(1):32–43 (In Russ.) doi: 10.21045/2782-1676-2021-1-1-32-43

Об авторах

- **Александр Викторович Плакида** – исполнительный директор, Платформа «Эффективное здравоохранение». +7 (495) 280-03-77 #3110, a.plakida@viablehealthcare.ru.
- **Николай Иванович Брико** – д. м. н., профессор, академик РАН, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). nbrico@mail.ru, ORCID: 0000000264462744.
- **Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова** – д. м. н., профессор, академик РАН, НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Минобрнауки России. ORCID: 0000000279026427.
- **Ирина Викторовна Фельдблюм** – д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. irinablum@mail.ru, ORCID: 0000000343985703.
- **Наталья Александровна Лось** – к. социол. н., заместитель директора, Платформа «Эффективное здравоохранение». +7 (926) 434-35-30, na.los@viablehealthcare.ru.
- **Екатерина Сергеевна Иванова** – руководитель проектов, Платформа «Эффективное здравоохранение». e.ivanova@viablehealthcare.ru.

Поступила: 16.03.2022. Принята к печати: 12.04.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Alexander V. Plakida** – Executive Director, Viable Healthcare Platform. +7 (495) 280-03-77 #3110, a.plakida@viablehealthcare.ru.
- **Nikolaj I. Briko** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Sechenov University. nbrico@mail.ru, ORCID: 0000000264462744.
- **Leyla S. Namazova-Baranova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Pediatrics and Children's Health, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Ministry of Education and Science of Russia. ORCID: 0000000279026427.
- **Irina V. Feldblyum** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner of the Ministry of Health of Russia. irinablum@mail.ru, ORCID: 0000000343985703.
- **Natalya A. Los'** – Cand. Sci. (Sociology.), Deputy Director, Viable Healthcare Platform. +7 (926) 434-35-30, na.los@viablehealthcare.ru.
- **Ekaterina S. Ivanova** – Project Manager, Viable Healthcare Platform. e.ivanova@viablehealthcare.ru.

Received: 16.03.2022. Accepted: 12.04.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-27-32>

Перспективы изучения коморбидности в эпидемиологии в постнеклассический период развития науки

Е. Д. Савилов^{1,2}, С. Н. Шугаева*^{2,3}

¹ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск

²ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Иркутск

³ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», г. Иркутск

Резюме

Актуальность. В современный период развития науки в широком ее смысле имеет место все более выраженное распространение смешанной патологии. Эта тенденция способствовала формированию все более усложняющейся организации изучаемых систем и развитию междисциплинарных отношений, а также становлению постнеклассического этапа развития науки. Эти изменения влекут за собой разработку новых подходов в научных воззрениях на оценку изучаемых сущностей, которые в предыдущие периоды формирования науки, опирающейся в основном на внутридисциплинарный анализ, могли и не встречаться в познавательной деятельности. **Цель.** Оценить перспективы изучения коморбидности в постнеклассический период развития науки на примере междисциплинарных взаимодействий эпидемических процессов туберкулеза (ТБ) и ВИЧ-инфекции. **Материалы и методы.** Оценена динамика основных эпидемиологических показателей по ТБ, ВИЧ-инфекции и их сочетанию в 1995 – 2016 гг. на двух соседних территориях азиатской части России (Иркутская область и республика Бурятия).

Результаты. Проведенное проблемно-ориентированное исследование позволило выявить три основных «болевых точки» при интеграционном влиянии ВИЧ-инфекции на распространение ТБ: одновременное развитие эпидемических процессов с вовлеченностью в общую популяцию населения; высокая активность одномоментного развития обеих инфекций; положительные статистически значимые корреляционные связи в сравниваемых парах показателей инфекционной патологии.

Заключение. Новые данные о формировании неблагоприятных тенденций движения эпидемического процесса туберкулеза под влиянием заболеваемости ВИЧ-инфекции основаны на базисных положениях постнеклассического периода развития науки и реализованы благодаря междисциплинарному подходу изучения коморбидности.

Ключевые слова: эпидемиология, коморбидная патология, междисциплинарный анализ, постнеклассический период развития науки, туберкулез, ВИЧ-инфекция

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Савилов Е. Д., Шугаева С. Н. Перспективы изучения коморбидности в эпидемиологии в постнеклассический период развития науки. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(3): 27–32. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-27-32>.

Prospects for the Study of Comorbidity in Epidemiology in the Post-non-Classical Period of Science development

ED Savilov^{1,2}, SN Shugaeva*^{2,3}

¹Scientific Center of Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russia

²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia

³Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

Abstract

Relevance. There is increasingly prominent growth of joint pathology, which in some cases assumes epidemic spread in recent period of science advancement. This tendency brought along interscience relations also establishing of post-non-classical period of science development. These changes bring on developing of new concepts in scientific views on estimate of studying essentials

* Для переписки: Шугаева Светлана Николаевна, д. м. н., доцент, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии Иркутского государственного медицинского университета; профессор кафедры туберкулеза и инфекционных болезней Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1. +79149243430, shugaeva_s@mail.ru. ©Савилов Е. Д. и др.

** For correspondence: Shugaeva Svetlana N., Dr. Sci. (Med.), Head of Phthiopulmonology Department Irkutsk State Medical University; Professor of Department of Tuberculosis and Infectious Diseases, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education - Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 1, Krasnogo Vosstania, Irkutsk, 664003, Russia. +79149243430, shugaeva_s@mail.ru. ©Savilov ED, et al.

which in previous periods of science formation primarily drawing from inter discipline check could never met in cognitive work.

Aim. Assess the prospects for studying comorbidity in the post-nonclassical period of science development on the example of interdisciplinary interactions of epidemic processes of tuberculosis (TB) and HIV infection. **Results.** A problem-oriented study identified three main «pain points» in the integrative impact of HIV infection on the spread of TB: the simultaneous development of epidemic processes with involvement in the general population; high activity of one-stage development of both infections; and positive statistically significant correlations in the compared pairs of infectious pathology indicators. **Conclusion.** New data on the formation of negative trends in the TB epidemic as influenced by HIV infection are based on the basic assumptions of the post-nonclassical period of scientific development and are realized through an interdisciplinary approach to the study of comorbidity.

Keywords: epidemiology, co-morbid pathology, inter discipline check, post-non-classical period of science development, tuberculosis, HIV-infection

No conflict of interest to declare.

For citation: Savilov ED, Shugaeva SN**. Prospects for the study of comorbidity in epidemiology in the post-non-classical period of science development. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(3): 27–32 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-3-27-32>.

Введение

За последние десятилетия все большее значение стала приобретать коморбидная (сочетанная, смешанная) патология. Впервые об этой патологии заговорили в середине XX века, и связано это с именем американского врача-эпидемиолога Алвана Фенштейна [1], который обосновал понятие «коморбидность» и определил его как взаимодействие нескольких болезней, формирующих в итоге новые варианты течения интегрированных заболеваний. Но если ранее изучение этой патологии сводилось преимущественно к анализу различных заболеваний лишь на организменном уровне, то в последние годы этот подход стал широко использоваться и в популяционных исследованиях [2–7].

Этот этап развития эпидемиологических исследований соответствует современному периоду формирования науки, который обстоятельно проанализирован в работах советского и российского философа В. С. Стёпина и его школы [8]. Согласно философско-методологическим воззрениям В. С. Стёпина с коллегами, развитие науки (в широком смысле*), начиная с заложения ее основ в XVII веке, прошло несколько этапов – от узко дисциплинарной (классическая наука) через становление (анализом) междисциплинарных отношений (неклассическая наука) к переходу в настоящее время к формированию выраженного доминирования междисциплинарных связей (постнеклассическая наука). И этому есть объяснение, которое может быть сведено к тому, что в современную эпоху (конец XX – начало XXI века) интенсификация научных знаний практически во всех сферах жизни способствовала изменению и усложнению производственной деятельности и социальным взаимоотношениям общества, что видоизменило характер научных исследований, переводя их на значительно более высокий уровень за счет все более усложняющейся организации изучаемых систем.

Ранее в эпоху начального формирования науки нарастающая специализация способствовала жесткой дифференциации научных направлений и, соответственно, усилению разработки внутридисциплинарных связей, что в полной мере относилось и к дисциплинарно организованной эпидемиологической науке [3]. Однако такая тенденция привела к тому, что к концу XX века в науке насчитывалось уже более 15 тыс. дисциплин [8], что, безусловно становилось тормозом для крупных обобщений в единой картине мира.

И здесь стоит отметить, что переход к рассмотрению в научных исследованиях все более сложных систем, соответствующих становлению постнеклассической науки, позволяет открывать дополнительное понимание и возможности использования новых предметов исследования, установленные при такого рода связях, которые не могут быть обнаружены и соответственно использованы при внутридисциплинарном анализе [8].

Однако существующая философская литература, посвященная сложным междисциплинарным связям, ограничена в основном примерами из физики, химии, биологии. Рассмотрение этих вопросов в области профилактической медицины, к сожалению, оставалось, как правило, за рамками такого анализа и представлено лишь единичными примерами [9]. Тем не менее можно полагать, что медицинская наука не должна выпадать из рамок общенаучного тренда, связанного с изучением все более сложно организованных объектов исследования, что, в свою очередь, обуславливает преимущественный переход от внутридисциплинарного к междисциплинарному анализу такого рода систем.

Вышеизложенное послужило нам основанием следующим образом сформулировать цель исследования: оценить перспективы изучения коморбидности в постнеклассический период развития науки на примере междисциплинарных взаимодействий эпидемических процессов туберкулеза (ТБ) и ВИЧ-инфекции.

Выбор объекта исследования (туберкулез и ВИЧ-инфекция) вызван тем, что эти заболевания

* НАУКА, 1) особый вид познавательной деятельности, нацеленный на выработку объективных, системно организованных и обоснованных знаний о мире; 2) социальный институт, обеспечивающий функционирование науч. познават. деятельности. Большая российская энциклопедия.

относятся к социально-значимым инфекциям и, имея широкое распространение на отдельных территориях, могут оказывать взаимообусловленное влияние на проявления их эпидемических процессов [6]. В этой связи нелишне отметить, что больные ВИЧ-инфекцией заболевают туберкулезом и умирают от него в 29–31 раз чаще, чем население России, не болеющее ВИЧ-инфекцией [10].

В России наиболее неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по распространенности обеих инфекционных заболеваний сложилась в Иркутской области, на территории которой отмечаются критические уровни пораженности ВИЧ-инфекцией и ТБ [11], что и определило выбор указанного территориального субъекта в качестве экспериментальной модели настоящего исследования.

Материалы и методы

Ретроспективное исследование многолетней динамики основных эпидемиологических показателей, характеризующих ТБ, ВИЧ-инфекцию и их сочетаний, проведено на двух соседних территориях азиатской части России: Иркутской области (экспериментальная территориальная модель) и Республике Бурятия (территория сравнения, имеющая общие границы с сопоставляемым регионом). Эпидемиологический анализ данных, в том числе общероссийских, проводился за различные отрезки времени более чем 20-летнего периода (1995–2016 гг.) развития эпидемических процессов рассматриваемых инфекций. Для оценки статистических закономерностей применены общепринятые непараметрические методы, уровень значимости при проверке статистических гипотез (p) принят равным 0,05.

Детальная характеристика материалов и методов исследования приведена в наших предыдущих публикациях, в которых были рассмотрены эпидемиологические сопоставления туберкулеза, ВИЧ-инфекции и их микст-форм на указанных территориях [11], а также определены критерии интеграции рассматриваемых эпидемических процессов [12].

Результаты и обсуждение

Предварительный анализ, подтвердив корректность выбора территории сравнения, по признакам, способным, помимо ВИЧ-инфекции, активно влиять на эпидемический процесс ТБ, позволил перейти к сравнительному сопоставлению развития заболеваемости анализируемых видов инфекционной патологии. Показано, что эпидемия ВИЧ-инфекции нарастает на обеих сопоставляемых территориях. Наиболее высокие показатели имеют место в Иркутской области и с момента выхода эпидемии в общую популяцию населения (2003 г.) более чем в 2,5 раза превышали аналогичные данные в Республике Бурятия и в среднем по России. Сходные различия выявлены и по пораженности населения, наиболее

важному эпидемиологическому показателю в контексте оценки влияния на распространенность туберкулеза как зависимой от ВИЧ-инфекции патологии. Следует отметить, что на экспериментальной территории на протяжении анализируемого периода ВИЧ-инфекцией было поражено более 1% населения области, а средний уровень превалентности в целом по периоду приближался к пороговому значению ($Me = 911,4$ 0/0000), статистически значимо превышая соответствующие значения в Республике Бурятия и в среднем по России. На экспериментальной территории, как и при ВИЧ-инфекции, наиболее неблагоприятная эпидемиологическая ситуация сложилась по туберкулезу. В Иркутской области снижение заболеваемости совокупного населения при этом заболевании началось на 11 лет позже, чем в целом по стране.

В целом за весь период наблюдения в Иркутской области уровень коморбидной заболеваемости был четырехкратно выше, чем в среднем по России, внося существенный вклад в общий областной показатель заболеваемости ТБ. Например, в 2015 г. показатель инцидентности ТБ у больных ВИЧ-инфекцией достиг рекордной отметки в $38,9^{\circ}/_{0000}$, что составило треть от заболеваемости туберкулезом всего населения. В Республике Бурятия заболеваемость ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией, в отличие от экспериментальной территории, носит более благоприятное развитие, и начиная с 2011 г. имеет место стабильное снижение этого важнейшего эпидемиологического показателя ($T_{np} = -11,7\%$). Подобного снижения заболеваемости не наблюдается ни в соседнем регионе (Иркутская область), ни в целом по России, что также свидетельствует об автономности эпидемических процессов при анализируемых инфекциях на территории сравнения.

О значимом влиянии ВИЧ-инфекции на напряженность ситуации по ТБ в Иркутской области свидетельствует и самый высокий темп прироста заболеваемости коинфекцией в целом за период наблюдения ($T_{np} = 36,4\%$). Такая неблагоприятная динамика привела к достижению в конце анализируемого периода 32,2% доли больных ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленного туберкулеза. В Республике Бурятия эта доля составила лишь 11,5%, что в три раза ниже, чем на экспериментальной территории.

Негативные тенденции, свидетельствующие о нарастании напряженности эпидемического процесса ТБ в Иркутской области, выявлены и при анализе показателя смертности при коинфекции ВИЧ и ТБ [11].

В результате проведенного этапа исследования установлено, что на территории высокого риска по туберкулезу и ВИЧ-инфекции, даже при условии регресса эпидемического процесса ТБ, сопровождающегося снижением заболеваемости всего населения, ВИЧ-инфекция оказывает

значимое влияние на напряженность ситуации по ТБ. Это проявляется нарастающей заболеваемостью и смертностью коинфицированных лиц с ВИЧ, а также значимой долей этой когорты пациентов среди больных активным туберкулезом.

Далее был проведен количественный анализ взаимосвязи заболеваемости и пораженности ВИЧ-инфекцией с заболеваемостью ТБ, а также ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Иркутской области и Республике Бурятия. Указанный раздел аналитической работы проведен в различные периоды движения (регресс или развитие) сопоставляемых эпидемических процессов на сравниваемых территориях (табл. 1) [12].

Проведенный междисциплинарный корреляционный анализ несмещенных рядов заболеваемости двух разнородных инфекций выявил основные критерии, позволяющие судить об интеграции эпидемических процессов ВИЧ-инфекции и туберкулеза, а именно:

- одновременное развитие эпидемических процессов;

- высокая активность эпидемических процессов с вовлеченностью общей популяции населения (пораженность ВИЧ-инфекцией более $650^{\circ}/_{0000}$, заболеваемость ТБ более $120^{\circ}/_{0000}$);
- положительные статистически значимые корреляционные связи как минимум в парах показателей «пораженность ВИЧ-инфекцией – заболеваемость ТБ» и «пораженность ВИЧ-инфекцией –заболеваемость ТБ пораженного ВИЧ-инфекцией населения».

Заключение

В настоящее время все большее значение приобретают вопросы, направленные на развитие систем мониторинга и контроля за коморбидной патологией на популяционном уровне. Необходимо осознанное понимание, что смешанная патология, а тем более процесс ее эпидемического распространения, может привести к тому, что система здравоохранения будет не в состоянии с ней справиться. Простейшим примером высказанного

Таблица 1. Парные двусторонние корреляции несмещенных рядов заболеваемости (зВИЧ), пораженности ВИЧ-инфекцией (пВИЧ) и заболеваемости туберкулезом (зТБ), туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией (зВИЧТБ) в Иркутской области и Республике Бурятия

Table 1. Paired two-tailed correlations of unbiased rows of HIV incidence and prevalence, incidence of tuberculosis and TB/HIV co-infection in Irkutsk Region and Buryatia Republic

Иркутская область Irkutsk Region			Республика Бурятия Buryatia Republic		
Период ЭП ТБ Period TB EP	Показатели Indicators	r_s/p	Период ЭП ТБ Period TB EP	Показатели Indicators	r_s/p
Регресс Regress 2001–2004	зВИЧ–зТБ iHIV–iTb	0,80/0,20	Развитие Progress 2001–2006	зВИЧ–зТБ iHIV–iTb	-0,20/0,352
	пВИЧ–зТБ pHIV–iTb	-0,90/0,350		пВИЧ–зТБ pHIV–iTb	0,94/0,005
	зВИЧ–зВИЧТБ iHIV–iHIVTB	-0,80/0,20		зВИЧ–зВИЧТБ iHIV–iHIVTB	0,20/0,704
	пВИЧ–зВИЧТБ pHIV–iHIVTB	1,0/0		пВИЧ–зВИЧТБ pHIV–iHIVTB	0,66/0,156
Развитие Progress 2004–2011	зВИЧ–зТБ iHIV–iTb	0,86/0,007	Регресс Regress 2006–2016	зВИЧ–зТБ iHIV–iTb	-0,96/<0,001
	пВИЧ–зТБ pHIV–iTb	0,98/<0,001		пВИЧ–зТБ pHIV–iTb	-0,89/<0,001
	зВИЧ–зВИЧТБ iHIV–iHIVTB	0,93/0,001		зВИЧ–зВИЧТБ iHIV–iHIVTB	-0,26/0,440
	пВИЧ–зВИЧТБ pHIV–iHIVTB	1,0/0		пВИЧ–зВИЧТБ pHIV–iHIVTB	-0,29/0,383
Регресс Regress 2011–2016	зВИЧ–зТБ iHIV–iTb	-0,89/0,019			
	пВИЧ–зТБ pHIV–iTb	-0,94/0,005			
	зВИЧ–зВИЧТБ iHIV–iHIVTB	0,77/0,072			
	пВИЧ–зВИЧТБ pHIV–iHIVTB	0,83/0,042			

Примечание: полужирный шрифт – положительные статистически значимые корреляции в паре показателей
 Note: Bold font – positive statistically significant correlations in a pair of indicators

положения является разразившаяся в настоящее время пандемия новой коронавирусной инфекции с вовлечением в нее различных постковидных соматических патологий.

И здесь следует отметить, что по мере развития науки происходят последовательные изменения сложившихся в ней парадигм, что связано с формированием все более высоких уровней системной организации исследуемых объектов и усложнением научных исследований. К высказанному положению в полной мере относится рост коморбидной патологии, в том числе сочетанных заболеваний инфекционного и неинфекционного генеза. Тем не менее, в настоящее время теоретические и практические исследования на популяционном уровне в области коморбидной патологии носят достаточно фрагментарный характер.

Указанное развитие науки требуют, в свою очередь, разработки новых подходов в научных воззрениях на оценку изучаемых и во многих случаях новых сущностей, которые в предыдущие периоды формирования науки могли и не встречаться в познавательной деятельности. Несомненно, что расширение таких подходов с выявлением новых видов риска и с их систематизацией и включением в существующие группировки указанных факторов, имеет первостепенное значение для повышения эффективности противоэпидемических мероприятий среди уязвимых групп населения [12,13].

Высказанное положение, основанное на становлении постнеклассического периода науки, базируется на философских работах В. С. Стёпина и его школы, в которых показано, что в современный период развития науки происходит выраженное усиление роли междисциплинарных исследований относительно внутридисциплинарных. Одно из наиболее значимых преимуществ такого рода анализа заключается в том, что наука при подобном подходе сталкивается с такими системными объектами, понимание которых выявляется лишь в проблемно-ориентированном поиске, а при узкодисциплинарном изучении этого достичь не удастся.

Представленное проблемно-ориентированное исследование проведено на двух крупных административных территориях Сибирского федерального округа. Многолетний эпидемиологический анализ был основан на сравнении различных нозологических форм (групп) заболеваемости и пораженности туберкулезом, ВИЧ-инфекцией, а также туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией как в сопредельных регионах, так и в сопоставлении со средними показателями по Российской Федерации. Сравнительный анализ с использованием различных статистических показателей был проведен как целом за весь изучаемый период исследования, так и по отдельным его периодам с учетом движения сопоставляемых эпидемиологических показателей эпидемического процесса (рост или снижение).

Проведенные исследования показали, что междисциплинарное взаимодействие эпидемических процессов ВИЧ-инфекции и туберкулеза на высоком уровне их одновременного развития проявляется в интегрированном течении этих заболеваний. В этом случае влияние ВИЧ-инфекции выражается усилением напряженности эпидемиологической ситуации по туберкулезу, которая проявляется нарастающей с высокой скоростью заболеваемостью коинфицированных ВИЧ лиц, а также значимой долей этой когорты пациентов среди больных активным туберкулезом. Понятно, что развитие такого сценария может в перспективе привести даже к смене существующего тренда общей заболеваемости ТБ и способствовать неблагоприятному развитию эпидемического процесса. Однако вплоть до настоящего времени не были обоснованы количественные критерии для выявления границ, определяющих пороговые величины, способствующие интеграции эпидемических процессов ВИЧ-инфекции и ТБ в новой для них форме взаимного существования (интегративного взаимодействия).

Проведенные проблемно-ориентированные исследования позволяют сформулировать новые данные о необходимых условиях интеграционного влияния ВИЧ-инфекции на распространение туберкулеза. При таком взаимодействии основными являются три критерия: одновременное развитие эпидемических процессов с вовлеченностью в общую популяцию населения; высокая активность одномоментного развития обеих инфекций; положительные статистически значимые корреляционные связи в сравниваемых парах показателей ВИЧ-инфекции и туберкулеза.

Дополнительный вывод из представленного анализа может быть сведен к тому, что при взаимодействии двух рассматриваемых эпидемических процессов лидирующая роль принадлежит ВИЧ-инфекции.

Эпидемиологическое заключение о влиянии ВИЧ-инфекции на неблагоприятные эпидемиологические проявления туберкулеза может быть сделано при соблюдении всех трех указанных выше критериев.

Полученные в настоящем эпидемиологическом исследовании новые данные о формировании неблагоприятного исхода при развитии эпидемического процесса туберкулеза под влиянием ВИЧ-инфекции основаны на базисных положениях постнеклассического периода развития науки. Тем не менее, анализ взаимовлияния эпидемических процессов ВИЧ-инфекции и туберкулеза, как и обозначенные пороговые величины моно- и микст-форм рассматриваемых видов инфекционной патологии, способствующие интеграции эпидемических процессов, требуют дальнейшего осмысления и изучения в условиях все более усложняющегося междисциплинарного взаимодействия в науке.

Литература

1. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J. Chron. Dis.*:1970;23(7):455–468.
2. Савилов Е. Д., Колесников С. И., Брико Н. И. Коморбидность в эпидемиологии – новый тренд в исследованиях общественного здоровья. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2016. № 4. С. 66–75. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2016-4-66-75>
3. Брико Н. И., Соколова Т. В., Иевлева О. В. Исторические вехи возникновения дисциплинарно организованной эпидемиологической науки. *Материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием*. Москва, 28–30 марта 2016 г. С. 50–52.
4. Шкарин В. В., Благоданова А. С. Эпидемиологические особенности сочетанных инфекций: монография. Нижний Новгород, 2017.
5. Шкарин В. В., Ковалишена О. В., Венедиктова А. А. Особенности использования терминологии при изучении сочетанной инфекционной и неинфекционной патологии человека. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2021. Т. 11. № 2. С. 106–111. <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2021.11.2.106-111>
6. Яковлев А. А., Поздеева Е. С., Корнилов М. С. и др. Интеграционный подход к изучению заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией населения Приморского края. *Туберкулез и болезни легких*. 2017. № 2. С. 33–39. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-2-33-39>
7. Яковлев А. А., Поздеева Е. С. О возможных механизмах саморегуляции паразитарных систем в биогеоценозе. *Вестник РАМН*. 2018. Т. 73. № 3. С. 195–205. <https://doi.org/10.15690/vramn880>
8. Степин В. С. Философия и методология науки. Избранное. М.: Академический проект; Альма матер, 2015.
9. Савилов Е. Д., Брико Н. И. Объект познания в эпидемиологии. Дialeктика развития эпидемиологии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;1:32–36. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-1-32-36>
10. Нецаева О. Б. Ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2014. № 6. С. 9–16. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-3-36-41>
11. Шугаева С. Н., Савилов Е. Д., Кошкина О. Г., Зарбуев А. Н., Унтанова Л. С. Влияние ВИЧ-инфекции на напряженность эпидемического процесса туберкулеза на территории высокого риска обеих инфекций. *Туберкулез и болезни легких*. 2018. Т. 96. № 2. С. 5–10. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-2-5-10>
12. Шугаева С. Н., Савилов Е. Д. Критерии интеграции эпидемических процессов ВИЧ-инфекции и туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2019. Т. 97. № 5. С. 43–49. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-43-48>
13. Савилов Е. Д., Шугаева С. Н., Брико Н. И., Колесников С. И. Риск – базовая концепция эпидемиологии. *Вестник РАМН*. 2019. Т. 74. № 1. С. 54–60. <https://doi.org/10.15690/vramn1006>

References

1. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J. Chron. Dis.*, 1970; 23 (7): 455–468.
2. Savilov E.D., Kolesnikov S.I., Brico N.I. Comorbidity in epidemiology: a new trend in public health research. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2016. № 4. С. 66–75 (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2016-4-66-75>
3. Brico N.I., Sokolova T.V., Ievleva O.V. Historical milestones of the emergence of disciplinarily organized epidemiological science. *Proceedings of VIII Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases with international participation*. Moscow, March 28–30, 2016. С. 50–52 (In Russ.).
4. Shkarin V.V., Blagodaravova A.S. Epidemiological features of co-infections: a monograph. Nizhny Novgorod, 2017 (In Russ.).
5. Shkarin V.V., Kovalishena O.V., Venediktova A.A. Peculiarities of terminology use in the study of co-infectious and non-infectious human pathology. *Epidemiology and Infectious Diseases. Topical Questions*. 2021. Т. 11. № 2. С. 106–111 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2021.11.2.106-111>
6. Yakovlev A.A., Pozdeeva E.S., Kornilov M.S., et al. An Integral Approach to the Study of Tuberculosis and HIV Incidence in the Population of Primorsky Krai. *Tuberculosis and pulmonary diseases*. 2017. № 2. С. 33–39 (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-2-33-39>
7. Yakovlev A.A., Pozdeeva E.S. On the possible mechanisms of self-regulation of parasitic systems in biogeocenosis. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018. Т. 73. № 3. С. 195–205 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn880>
8. Stepin V.S. *Philosophy and Methodology of Science*. Selected. Moscow: Academic Project; Alma Mater, 2015 (In Russ.).
9. Savilov E.D., Brico N.I. Object of cognition in epidemiology. Dialectics of epidemiology development. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;1:32–36 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-1-32-36>
10. Nechaeva O.B. Situation of tuberculosis and HIV infection in Russia. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2014. № 6. С. 9–16 (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-3-36-41>
11. Shugaeva S.N., Savilov E.D., Koshkina O.G., et al. The impact of HIV infection on the severity of the tuberculosis epidemic in an area of high risk of both infections. *Tuberculosis and pulmonary diseases*. 2018. Т. 96. № 2. С. 5–10 (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-2-5-10>
12. Shugaeva S.N., Savilov E.D. Criteria for integration of epidemic processes of HIV infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019. Т. 97. № 5. С. 43–49 (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-43-48>
13. Savilov E.D., Shugaeva S.N., Brico N.I., Kolesnikov S.I. Risk – the basic concept of epidemiology. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019. Т. 74. № 1. С. 54–60 (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn1006>

Об авторах

- Евгений Дмитриевич Савилов – д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой эпидемиологии и микробиологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»; главный научный сотрудник Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН. +7 (914) 875-99-19, savilov47@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-9217-6876.
- Светлана Николаевна Шугаева – д. м. н., доцент, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии Иркутского государственного медицинского университета; профессор кафедры туберкулеза и инфекционных болезней Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». +7 (914) 924-34-30, shugaeva_s@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-3660-9278.

Поступила: 01.04.2022. Принята к печати: 01.06.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Evgeny D. Savilov – Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the department of epidemiology and microbiology Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; chief researcher of laboratory epidemiologically and socially important infections of FSBI Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. +7 (914) 875-99-19, savilov47@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-9217-6876.
- Svetlana N. Shugaeva – Dr. Sci. (Med.), Head of Phthiopolmonology Department Irkutsk State Medical University; Professor of Department of Tuberculosis and Infectious Diseases, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. +7 (914) 924-34-30, shugaeva_s@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-3660-9278.

Received: 01.04.2022. Accepted: 01.06.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-33-43>

Распространенность инфекций/колонизации, вызванных ванкомицин-резистентными энтерококками в стационарах Санкт-Петербурга в 2017–2020 годах

М. А. Червякова*^{1,2}, А. В. Любимова^{1,3}, М. Г. Дарьина^{1,4},
Ю. С. Светличная^{1,4}, А. С. Захватова^{1,4}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова ФМБА», Санкт-Петербург

³СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 17 Святителя Николая Чудотворца», Санкт-Петербург

⁴СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», Санкт-Петербург

Резюме

Актуальность. Энтерококки распространены повсеместно и способны вызывать различные инфекции, вплоть до эндокардитов. Резистентность энтерококков к ванкомицину делает лечение вызванных ими инфекций труднее и дороже. По данным AMRmap (онлайн-платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России), в 2017–2020 гг. ванкомицин-резистентные энтерококки (vancomycin-resistant enterococci – VRE) выявлялись во всех федеральных округах РФ, при этом доля VRE среди них в Санкт-Петербурге была одной из самых значительных (4,27% (95% ДИ 2,1–8,6)). **Цель.** Выявить особенности эпидемического процесса инфекций/колонизации, вызванных ванкомицин-резистентными энтерококками в медицинских организациях Санкт-Петербурга в 2017–2020 гг. **Материалы и методы.** Выполнен ретроспективный анализ распространённости ванкомицин-резистентных энтерококков, выделенных от пациентов стационаров (51 стационар различного профиля) Санкт-Петербурга с 2017 г. по 2020 г. **Результаты и обсуждение.** За исследуемый период доля VRE среди энтерококков составила 5,3% (95% ДИ 5,1–5,6). Наибольший удельный вес (11,6%, 95% ДИ 10,4–13) и частота (0,6 на 1000 пациентов) VRE наблюдались в стационарах для детей, наименьший – в родильных домах – 0,5% (95% ДИ 0,3–0,7). VRE обнаруживались в клиническом материале пациентов на протяжении всего анализируемого периода в большинстве изучаемых отделений. В стационарах для взрослых доля VRE была значимо выше в онкогематологических отделениях – 14,6% (95% ДИ 9,6–21,7), неврологических – 10,8% (95% ДИ 7,4–15,6) и отделениях реанимации – 10,1% (95% ДИ 9,4–11,0). В 2020 г. существенный рост ванкомицинрезистентности энтерококков наблюдался в неврологических, кардиологических и инфекционных отделениях стационаров для взрослых и в неонатологических и реанимационных отделениях стационаров для детей. В последних отмечается наибольший удельный вес VRE – 40,7% (95% ДИ 34–48,3) и 29,8% (95% ДИ 21,04–40,3) соответственно. В отделениях других профилей показатель отличался в разные годы, что могло быть связано с возникновением кластеров в отдельных стационарах и отделениях. В учреждениях родовспоможения выявлялись единичные случаи VRE, как в отделениях для новорожденных, так и в акушерских. Наиболее часто клиническим материалом, из посева которого выделялись VRE, являлась моча, это характерно для отделений практически всех профилей, а для пациентов детских реанимаций также желудочное содержимое и кал. **Выводы.** Удельный вес VRE, выделенных из клинического материала пациентов стационаров Санкт-Петербурга, находится на среднем уровне по сравнению с другими регионами Российской Федерации и другими странами. Наибольшее распространение VRE отмечено в детских стационарах. Группами риска являются пациенты неонатологических и реанимационных отделений детских стационаров и онкогематологических, неврологических, реанимационных отделений стационаров для взрослых. Наиболее часто VRE обнаруживаются в моче пациентов. Необходимо внедрение скрининга VRE среди пациентов в отделениях риска и внедрение контактных мер предосторожности к пациентам инфицированным/колонизированным VRE.

Ключевые слова: ванкомицин-резистентные энтерококки, инфекционный контроль, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, стационары, мониторинг антибиотикорезистентности, колонизация
Конфликт интересов не заявлен.

* Для переписки: Червякова Маргарита Александровна, аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ; врач-эпидемиолог ФГБУ СЗОНКЦ имени Л. Г. Соколова ФМБА России, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, павильон 2/4, кафедра эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии. +7 (963) 315-62-97, факс: +7 (812) 303-50-35, 1214margarita@mail.ru. ©Червякова М. А. и др.

Для цитирования: Червякова М. А., Любимова А. В., Дарьина М. Г. и др. Распространенность инфекций/колонизации, вызванных ванкомицин-резистентными энтерококками в стационарах Санкт-Петербурга в 2017–2020 годах. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(3): 33–43. <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-3-33-43>.

Epidemiological Features of Infections/Colonization, Caused by Vancomycin-Resistant Enterococci in Saint-Petersburg Hospitals in 2017–2020

MA Chervyakova*^{1,2}, AV Lubimova^{1,3}, MG Daryina^{1,4}, JS Svetlichnaya^{1,4}, AS Zakhvatova^{1,4}

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

²Sokolov' North-West Regional Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia

³Pediatric City Hospital № 17, Saint-Petersburg, Russia

⁴Medical Information and Analytical Center, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Relevance. Enterococcus are ubiquitous, and can cause various infections, up to endocarditis. Vancomycin-resistant enterococcus (VRE) infections are difficult and expensive to treat. According to the AMRmap (Online Platform for Analysis of Antimicrobial Resistance Data in Russia) data for 2017–2020, VRE cases were reported in all federal districts of the Russian Federation, with one of the highest VRE rates in St. Petersburg (4.27%, 95% confidence interval [95% CI] 2.1–8.6). But further, larger studies in each region are required. **Aims.** The study is to identify the epidemiological features of infections/colonization caused by VRE in Saint-Petersburg hospitals in 2017–2020. **Materials and methods.** A retrospective analysis of the prevalence of VRE isolated from hospital patients (51 hospitals of various profiles) in St. Petersburg for the period from 2017 to 2020 was performed. **Results.** During the study period, VRE rate was 5.3% (95% CI 5.1–5.6). The highest proportion (11.6%, 95% CI 10.4–13) and incidence (0.6 per 1000 patients) of VRE was observed in children hospitals, the lowest – in maternity homes 0.5% (95% CI 0.3–0.7). Throughout the analysis period VRE were detected in clinical specimens of patients from most of the departments. In adult hospitals, the proportion of VREs was significantly higher in oncohematology 14.6% (95% CI 9.6–21.7), neurology 10.8% (95% CI 7.4–15.6), and intensive care units 10.1% (95% CI 9.4–11.0). In 2020, there was a dramatic increase in VREs in neurology, cardiology, and infection departments in adult hospitals. Neonatology and intensive care units in children hospitals had the highest proportion of VRE, 40.7% (95% CI 34–48.3) and 29.8% (95% CI 21.04–40.3), respectively. In departments of other profiles, this rate varied from year to year, which may be related with clusters in hospitals and departments. Sporadic cases were detected in both neonatal and obstetric departments of maternity homes. The most common clinical specimen with isolated VRE was urine; this was characteristic of departments of almost all profiles and for children intensive care patients also VRE was isolated in gastric fluid and feces often. **Conclusions.** The proportion of VRE isolated from clinical specimens from patients in St. Petersburg hospitals is at an average level compared to other regions of the Russian Federation and other countries. The highest prevalence of VRE was noted in pediatric hospitals. Risk groups are patients of neonatology and intensive care departments in children's hospitals and oncohematology, neurology and intensive care departments in adult hospitals. VRE are most commonly found in the urine of patients. Screening for VRE among patients in at-risk units and contact precautions should be taken to VRE-infected/colonized patients.

Keywords: vancomycin-resistant enterococci, infection control, health care association infections, hospitals, surveillance of antimicrobial resistance, colonization

No conflict of interest to declare.

For citation: Chervyakova MA, Lubimova AV, Daryina MG, et al. Epidemiological features of infections/colonization, caused by vancomycin-resistant enterococci in Saint-Petersburg hospitals in 2017–2020. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(3): 33–43 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-3-33-43>.

Введение

Энтерококки – условно-патогенные Gr (+) микроорганизмы, распространённые повсеместно и способные вызывать различные инфекции вплоть до эндокардитов [1]. Приобретение энтерококками резистентности к антибиотикам, в частности к ванкомицину, значительно усложняет лечение вызванных ими инфекций. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC USA), ванкомицин-резистентные энтерококки (vancomycin-resistant enterococci – VRE) приводят ежегодно по меньшей

мере к 5400 предполагаемым смертям и дополнительным расходам на здравоохранение более чем 500 млн долларов [2]. Кроме того, VRE способны к эпидемическому распространению, что подтверждается в исследовании, опубликованном в 2016 г., где на основании изучения 10 вспышек, вызванных VRE, было рассчитано базовое репродуктивное число для данного микроорганизма, которое составило 1,32 [3]. По данным сети по эпиднадзору за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Восточной Европе (CAESAR), в 2017 г. у изолятов, полученных в Российской

* For correspondence: Chervyakova Margarita A., postgraduates Department of epidemiology, parasitology and disinfectology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Epidemiologist, Sokolov' North-West Regional Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, 47, Piskarevskij prospect, St. Petersburg, 195067, Russia, department of epidemiology, parasitology and disinfectology. +7 (963) 315-62-97, факс: +7 (812) 303-50-35, 1214margarita@mail.ru. ©Chervyakova MA, et al.

Федерации, не было обнаружено устойчивых к ванкомицину штаммов энтерококков, в отчёте подчеркивается необходимость осторожной интерпретации данных [4]. Однако по информации, представленной в AMRmap (онлайн-платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России) за 2017–2020 гг., случаи VRE отмечались во всех федеральных округах РФ, удельный вес VRE по РФ составляет 7,37% (95% ДИ 5,75–9,39). При этом наибольшая доля VRE была в Северо-Западном федеральном округе 14% (95% ДИ 10,3–18,8), в Санкт-Петербурге она была одной из самых высоких и составила 4,27% (95% ДИ 2,1–8,6) [5]. Но относительно небольшая выборка представленных изолятов не позволяет судить о ситуации с VRE однозначно и требует более масштабных исследований в каждом регионе.

Цель исследования – выявить распространенность инфекций/колонизации, вызванных ванкомицин-резистентными энтерококками в стационарах Санкт-Петербурга в 2017–2020 гг.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ распространенности ванкомицин-резистентных энтерококков, выделенных от пациентов стационаров Санкт-Петербурга с 2017 г. по 2020 г. Сведения были получены из базы данных Санкт-Петербургского Медицинского информационно-аналитического центра о результатах бактериологических исследований в стационарах Санкт-Петербурга. В анализ включены данные из 51 стационара, в том числе из 31 многопрофильного стационара для взрослых, 7 стационаров для детей, 8 роддомов и 5 специализированных

Таблица 1. Общая характеристика стационаров
Table 1. General characteristics of hospitals

Тип стационара Type of hospital	Среднее количество коек Average number of beds	Количество поступивших пациентов (для роддомов – количество родов) Number of admitted patients (for maternity home - number of delivery)			
		2017	2018	2019	2020
Взрослый Adult	18 194	747 408	790 032	897 240	736 669
Детский Children's	3382	123 233	136 882	156 460	99 830
Роддом Maternity home	1726	54 996	51 312	47 967	44 901
Специализированный Specialized	6451	39 582	39562	39 493	35 037
Все профили Total	29 754	96 5219	1 017 788	1 141 160	916 437

Таблица 2. Количество стационаров, предоставивших информацию об обнаружении в клинических образцах пациентов VRE

Table 2. The number of hospitals reporting VRE detection in clinical specimen

Год Year	2017	2018	2019	2020
Количество стационаров, предоставивших информацию Number of hospitals that provided information	(N = 50)	(N = 48)	(N = 48)	(N = 38)
Количество стационаров, предоставивших информацию об обнаружении в клинических образцах пациентов VRE. The number of hospitals reporting VRE detection in clinical specimen				
Тип стационара Type of hospital	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Взрослый Adult	21 (67)	19 (68)	19 (68)	11 (48)
Детский Children's	4 (57)	3 (43)	3 (43)	1 (25)
Роддом Maternity home	1 (13)	3 (38)	2 (25)	1 (20)
Специализированный Specialized	1 (25)	2 (40)	3 (60)	1 (17)
Все профили Total	27(54)	28 (57)	27 (56)	14 (37)

Original Articles

Таблица 3. Количество энтерококков, выделенных из клинического материала пациентов, и удельный вес VRE в отделениях различного профиля стационаров Санкт-Петербурга в 2017–2020 гг.
Table 3. The number of Enterococcus isolated in patient clinical specimen and the proportion of VRE in various hospital departments in St. Petersburg during 2017–2020

Год Year	2017		2018		2019		2020		2017–2020	
	N	%R	N	%R	N	%R	N	%R	N	%R (95% ДИ/ CI)
Стационары для взрослых Adult hospitals	5483	5,4	6810	5,6	7611	4,6	5063	6,4	24967	5,4 (5,2–5,7)
Онкогематологические Oncohematological	42	16,7	31	19,4	42	11,9	15	6,7	130	14,6 (9,6–21,7)
ОРИТ ICU	1086	10,4	1539	9,2	1726	9	1440	12,4	5791	10,1 (9,4–11,0)
Неврологические Neurological	61	9,8	65	9,2	45	8,9	51	15,7	222	10,8 (7,4–15,6)
Урологические Urological	230	6,1	305	4,6	257	4,7	171	5,8	963	5,2 (4–6,8)
Терапевтические Therapeutic	1106	5,1	1527	6	1258	4,8	823	6	4714	5,5 (4,9–6,2)
Онкологические Oncological	22	4,5	0	0	3	0	0	0	25	4 (0,7–19,5)
Хирургические Surgical	2062	3,9	2452	4	2663	2,1	1998	2,6	9175	3,1 (2,8–3,5)
Гинекологические Gynecological	600	3	627	1,9	1183	1,7	282	2,1	2692	2,1 (1,6–2,7)
Ожоговые Burn	42	0	82	4,9	94	4,3	82	2,4	300	3,3 (1,9–6)
Кардиологические Cardiological	21	0	48	0	12	0	51	15,7	132	6 (3,1–12)
Инфекционные Infectious	14	0	0	0	8	0	70	7,1	92	5,4 (0,2–1,2)
Другие Other	197	2,5	230	3,9	320	9,4	80	5	827	5,8 (4,4–7,6)
Стационары для детей Children Hospitals	841	8,8	789	12,7	677	7,2	426	21,8	2733	11,6 (10,4–13)
Неонатологические Neonatology	150	15,3	114	14,9	115	12,2	167	40,7	546	22,5 (19,2–26,2)
Реанимация ICU	108	10,2	131	37,4	76	10,5	84	29,8	399	23,3 (19,4–28)
Хирургические Surgical	155	14,2	149	3,4	141	5	51	0	496	6,8 (5–9,4)
Педиатрические Pediatric	224	5,8	195	11,8	175	8,6	9	0	603	8,5 (6,5–11)
Инфекционные Infectious	114	0,9	150	3,3	123	4,1	5	0	392	2,8 (1,6–5)
Другие Other	90	4,4	50	2	47	0	10	0	197	2,5 (1,1–6)
Роддома Maternity homes	828	0,2	1129	0,4	1380	0,7	548	0,2	3885	0,5 (0,3–0,7)
Неонатологические Neonatology	285	0,7	174	1,15	80	10	27	0	566	2,1 (1,2–4)
Гинекологические Gynecological	474	0	789	0,13	1196	0,2	483	0,2	2942	0,1 (0,05–0,4)
Педиатрические Pediatric	34	0	70	1,43	53	0	4	0	161	0,6 (0,1–3,4)

Таблица 3. Продолжение
Table 3.

Год Year	2017		2018		2019		2020		2017–2020	
	N	%R	N	%R	N	%R	N	%R	N	%R (95% ДИ/ CI)
Другие Other	35	0	96	1,04	51	0	34	0	216	0,5 (0,05–2,6)
Специализированные стационары Specialized hospitals	233	0,4	271	4,1	292	6,8	122	5,7	918	4,2 (3,1–5,8)
Туберкулёзные Tuberculosis	77	0	56	10,7	62	19	61	8,2	256	7,8 (5,1–11,8)
Кожно- венерологические Dermatological	79	0	135	3,7	121	0,8	0	0	335	1,8 (0,8–3,9)
Психиатрические Psychiatric	77	1,3	80	0	183	7,1	61	3,3	401	3,2 (2–5,5)
Все профили Total	7385	5,1	8999	5,5	9960	4,3	6159	6,9	32503	5,3 (5,1–5,6)

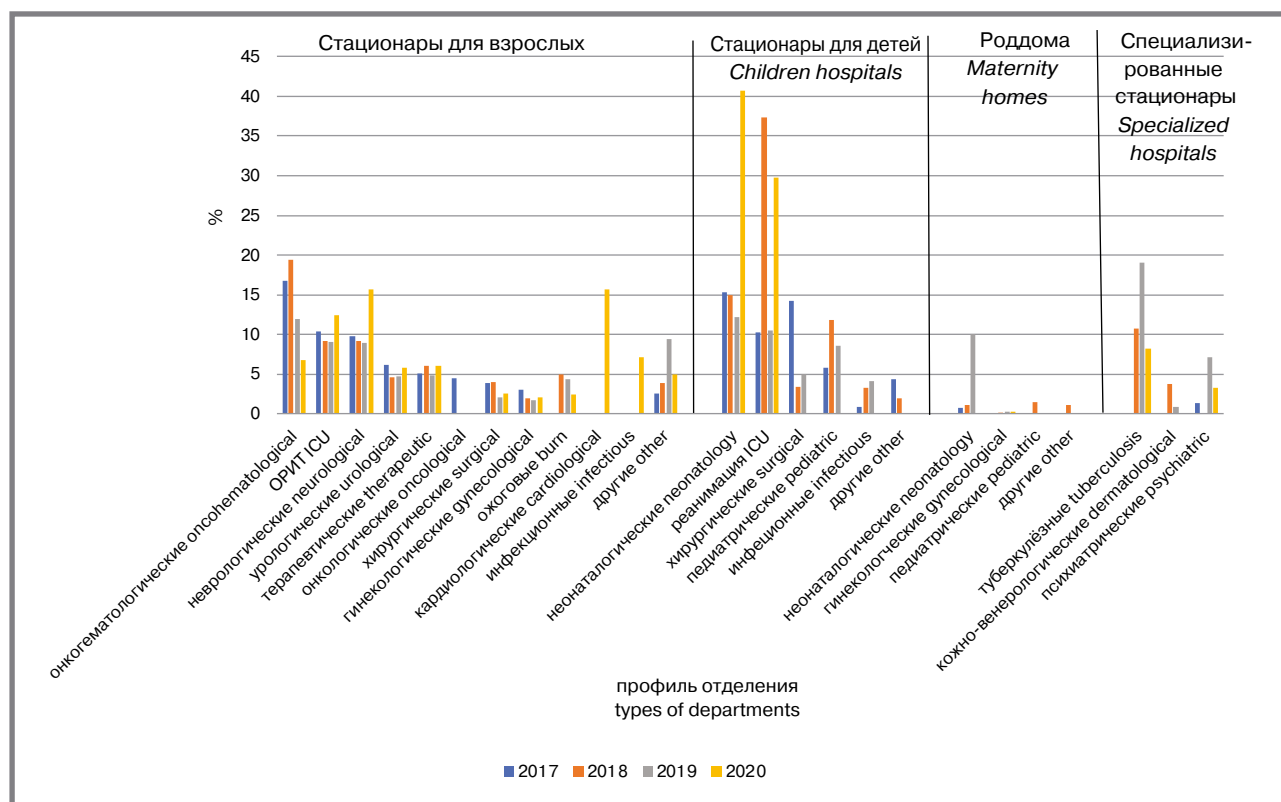
стационаров (психиатрического, туберкулёзного и дерматологического профиля).

Определение чувствительности к ванкомицину проводилось либо диско-диффузионным методом, либо методом серийных разведений. В анализ включены результаты микробиологических

исследований, проведённых по клиническим показаниям, а также выполненных в рамках эпидемиологического наблюдения.

Расчёт показателей инцидентности, 95% доверительных интервалов, уровня значимости (p) проводился с использованием программы EpiInfo.

Рисунок 1. Удельный вес VRE, выделенных из клинического материала пациентов, в отделениях различного профиля стационаров Санкт-Петербурга в 2017–2020 годы
Figure 1. The proportion of VRE isolated in patient clinical specimen in various hospital departments in St. Petersburg during 2017–2020



Результаты и обсуждение

За исследуемый период было выделено 32 503 штаммов энтерококков, из них 1723 штамма VRE, доля которых составила 5,3%. (95% ДИ 5,1–5,6%), что совпадает с данными представленными в AMRmap – удельный вес внутрибольничных VRE 6,1% (95% ДИ 2,98–12,03) [5].

Тридцать один из 51 стационара сообщали о случаях выделения VRE из клинических образцов от пациентов (табл. 2).

Обращает на себя внимание снижение количества стационаров, предоставивших информацию об обнаружении в клинических образцах пациентов VRE в 2020 г., по сравнению с 2017–2019 гг.

VRE были обнаружены в клиническом материале пациентов в отделениях всех профилей (табл. 3, рис. 1). Наибольший удельный вес VRE наблюдался в стационарах для детей (11,6%, 5% ДИ 10,4–13,0), также как и наибольшая частота выделения VRE, которая составила 0,6 на 1000 пациентов, наименьшая – в родильных домах (0,5%, 95% ДИ 0,3–0,7%), 0,04 на 1000 пациентов (табл. 4).

В большинстве изучаемых отделений VRE обнаруживались в клиническом материале пациентов на протяжении всего анализируемого периода. Однако в отделениях родильных домов, онкологических, ожоговых, кардиологических, инфекционных (детских и взрослых), кожно-венерологических и психиатрических VRE выделялись только в отдельные годы. Во взрослых стационарах доля VRE была значимо выше в онкогематологических (14,6%, 95% ДИ 9,6–21,7), неврологических отделениях (10,8%, 95% ДИ 7,4–15,6) и отделениях реанимации (10,1%, 95% ДИ 9,4–11,0). В последних отмечается наибольший удельный вес VRE – 40,7% (95% ДИ 34–48,3) и 29,8% (95% ДИ 21,0–40,3) соответственно. В других отделениях в разные годы доля VRE различалась, что могло быть связано

с возникновением кластеров инфицирования VRE в отдельных стационарах и отделениях.

Наиболее часто, как в стационарах для взрослых, так и для детей, клиническим материалом, из посева которого выделялись VRE, являлась моча, это характерно для отделений практически всех профилей.

Выделение VRE из другого клинического материала заметно отличалось в зависимости от стационара для взрослых и детей (рис. 2 и 3). В отделениях различного профиля многопрофильных стационаров для взрослых структура выделения VRE из клинических материалов была схожей: 15% изолятов VRE было выделено из крови и 2% из сосудистых катетеров, при этом большая часть из них (65% и 87% соответственно) были изолированы от пациентов отделений реанимации, также в данных образцах VRE были обнаружены у пациентов отделений онкогематологии, хирургии и терапии.

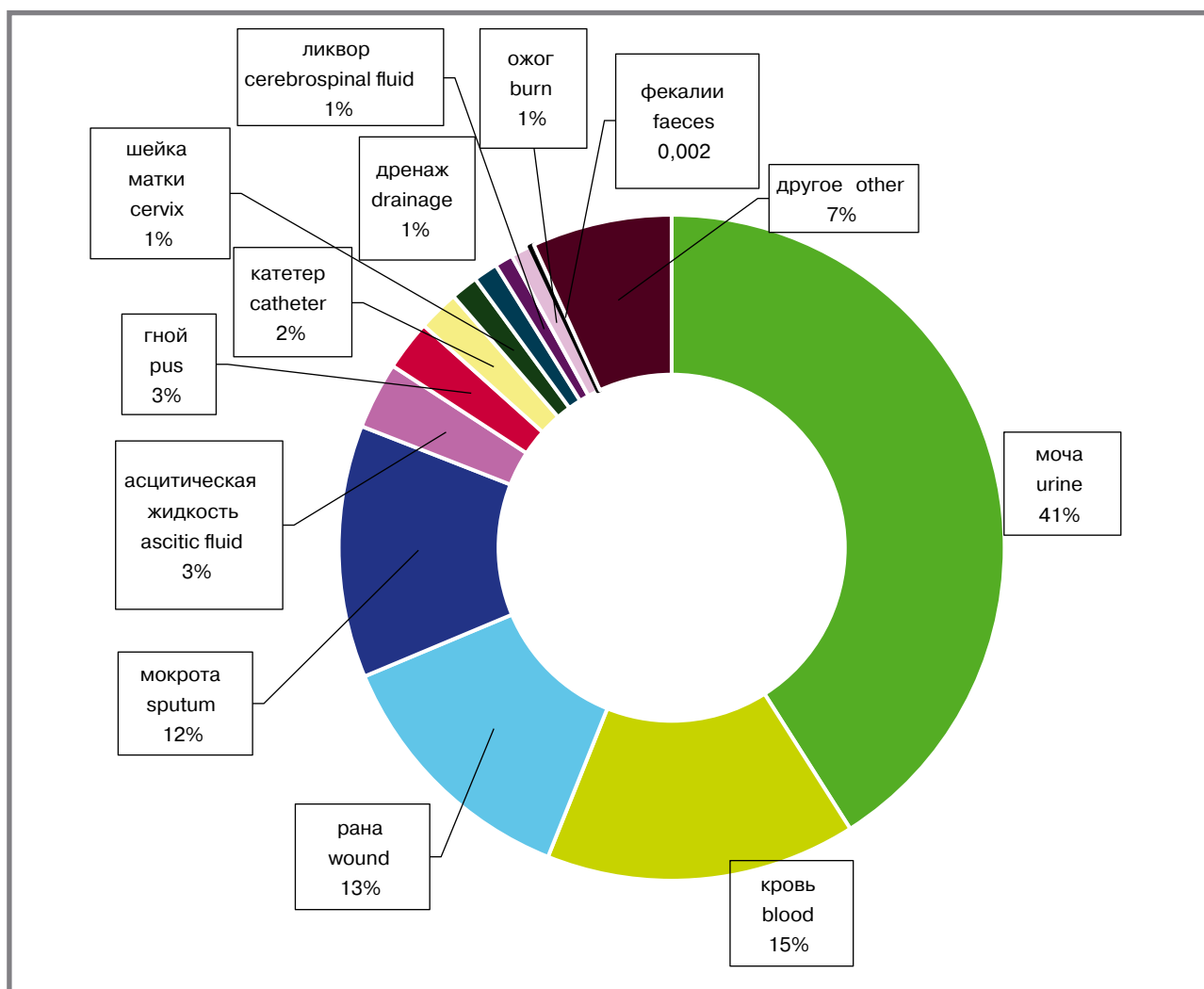
У пациентов детских стационаров отмечались единичные случаи выделения VRE из крови и катетеров в отделениях реанимации, неонатологии и педиатрии. В стационарах для взрослых 13% изолятов VRE было выделено из ран, 53% из которых – от пациентов хирургических отделений и 37% – от пациентов отделений реанимации, тогда как в стационарах для детей – только в 2%. Из пупочных ран новорожденных были выделены 8% VRE (от пациентов ОПИТ – только 2 изолята). VRE из мокроты выделялись в основном у пациентов отделений реанимации в стационарах для взрослых (67%) и в стационарах для детей (58%).

У пациентов детских реанимаций наблюдается высокая частота колонизации VRE желудочно-кишечного тракта, удельный вес желудочно-кишечного и кала в структуре клинических образцов составляли 9% и 32% соответственно.

Таблица 4. Частота выделения изолятов VRE в стационарах различного профиля в 2017–2020 годы
Table 4. The incidence rate of VRE infection/colonization in the various hospital types in St. Petersburg during 2017–2020

Профиль стационара Types of hospitals	Частота (на 1000 пациентов) Incidence rate (per 1000 patients)				
	2017	2018	2019	2020	2017-2020
Взрослый Adult hospitals	0,4	0,50	0,40	0,47	0,4
Детский Children hospitals	0,6	0,70	0,30	0,84	0,6
Роддом Maternity homes	–	–	–	–	–
Родильное Obstetrics	0,0	0,02	0,20	0,02	0,02
Неонатологическое Neonatology	0,04	0,07	0,04	0,00	0,06
Специализированный Specialized hospitals	0,3	0,30	0,50	0,22	0,3

Рисунок 2. Распределение VRE по клиническим образцам (стационары для взрослых)
Figure 2. Distribution of VRE by clinical specimen (adult hospitals)



В учреждениях родовспоможения выявлялись единичные случаи выявления VRE как в отделениях для новорожденных, так и акушерских. VRE выделялись из следующих биотопов: гениталии, кожа, моча, мокрота и желудочное содержимое. В 2019 г. был зафиксирован кластер случаев в отделении для новорожденных в одном из роддомов.

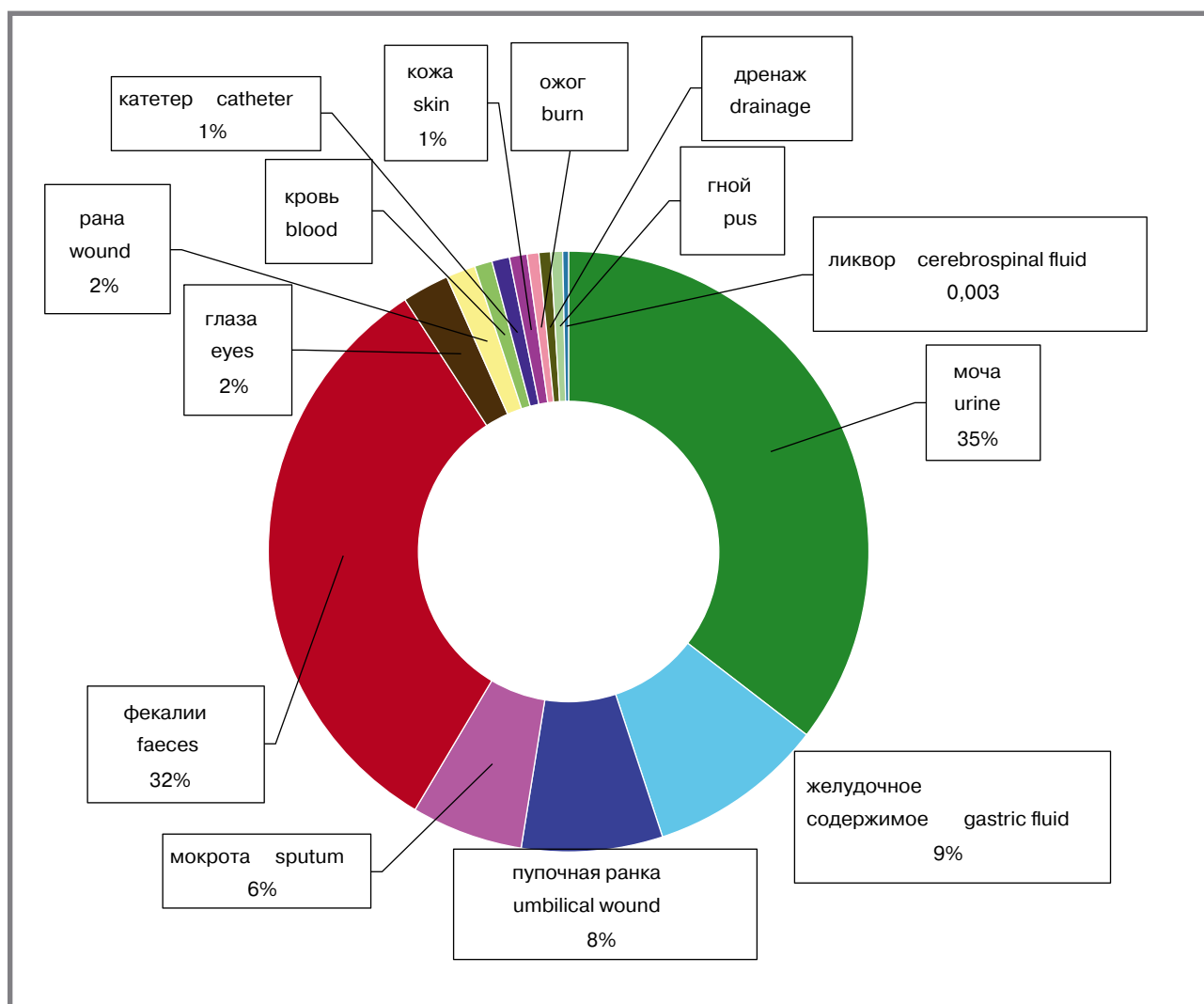
В КВД все штаммы VRE были выделены с кожи, в противотуберкулёзных и психиатрических стационарах – в большинстве случаев из мочи.

По данным системы наблюдения за антибиотикорезистентностью Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний (ECDC), уровень VRE в 2019 г. значительно различался в разных странах: от 24,6% на Кипре до отсутствия в Финляндии [6]. Таким образом, уровень распространения VRE в стационарах Санкт-Петербурга находится на среднем уровне.

В полученных нами результатах обращает на себя внимание значительная доля VRE, выделенных от пациентов отделений неонатологии и реанимаций стационаров для детей. Такие результаты могут быть связаны с тем, что часть

штаммов VRE выделяется в рамках активного эпидемиологического наблюдения, с регулярным микробиологическим обследованием пациентов, которое внедрено в отделениях для новорожденных Санкт-Петербурга с 1998 г. Однако по данным, опубликованным ранее, отделения для новорожденных детей сами по себе являются отделениями риска колонизации/инфекции VRE [7]. Так, в отделениях реанимации новорожденных были описаны продолжительные вспышки, вызванные VRE, в одну из которых было вовлечено 40% пациентов отделения. Все колонизированные пациенты были выявлены при обследовании контактных новорожденных. При этом VRE не были обнаружены на объектах окружающей среды и причины вспышек не были точно установлены [8,9]. Чаще всего новорожденные переводятся в неонатологические отделения сразу из родильных домов. После рождения происходит активное формирование микробиома кишечника ребенка, заселение микроорганизмами, с которыми сталкивается ребёнок [10]. В первую очередь – это материнская микрофлора. В учреждениях родовспоможения

Рисунок 3. Распределение VRE по клиническим образцам (стационары для детей)
Figure 3. Distribution of VRE by clinical specimen (children's hospitals)



Санкт-Петербурга нами были отмечены случаи выделения с гениталий, кожи и из мочи VRE от пациенток акушерских отделений.

В исследовании Matok L.A. была доказана возможность передачи резистентных бактерий от матери к новорожденному ребенку [11]. У матерей новорожденных, у которых была обнаружена колонизация резистентными бактериями сразу после рождения, перед родами выделялись идентичные микроорганизмы, и частота передачи составила 40,6% [11]. Случаи выделения VRE от пациентов в акушерских стационарах наблюдались и в других регионах РФ, а также VRE обнаруживались на объектах окружающей среды [12,13]. Этот факт демонстрирует возможность перекрестного инфицирования новорожденных VRE через руки медицинского персонала и объекты окружающей среды при недостаточном соблюдении контактных мер предосторожности. Необходимы дополнительные исследования, направленные на изучение появления и распространения ванкомицин-резистентных стафилококков, которые могут играть роль в приобретении генов резистентности к ванкомицину энтерококками [14].

Высокие доли VRE в отделениях онкогематологии не являются уникальным явлением для Санкт-Петербурга. Колонизация пациентов VRE наблюдается в онкогематологических отделениях как для взрослых, так и для детей. В исследовании Фёдоровой А. В., проведённом в 8 городах РФ, было отмечено увеличение доли штаммов *E. faecium*, устойчивых к ванкомицину, с 8,3% (2002–2009 гг.) до 23,4 % (2010–2017 гг., $p = 0,0001$), а также были выделены 2 линезолид-устойчивых штамма [15]. По данным коллег из г. Екатеринбурга, колонизация кишечного тракта ванкомицин-резистентными энтерококками была обнаружена у 27,3% обследованных детей с онкогематологическими заболеваниями [16].

Доминирование мочи среди всех клинических материалов, из которых были выделены VRE, по-видимому, связано с анатомической близостью с кишечником, который обычно колонизируют энтерококки. Поэтому выявление VRE в образцах мочи, по-видимому, не всегда говорит об инфекции мочевыводящих путей или бактериурии, а может выявляться из-за контаминации при заборе мочи.

Рисунок 4. Распределение VRE по клиническим образцам (родильные дома)
Figure 4. Distribution of VRE by clinical specimen (maternity homes)

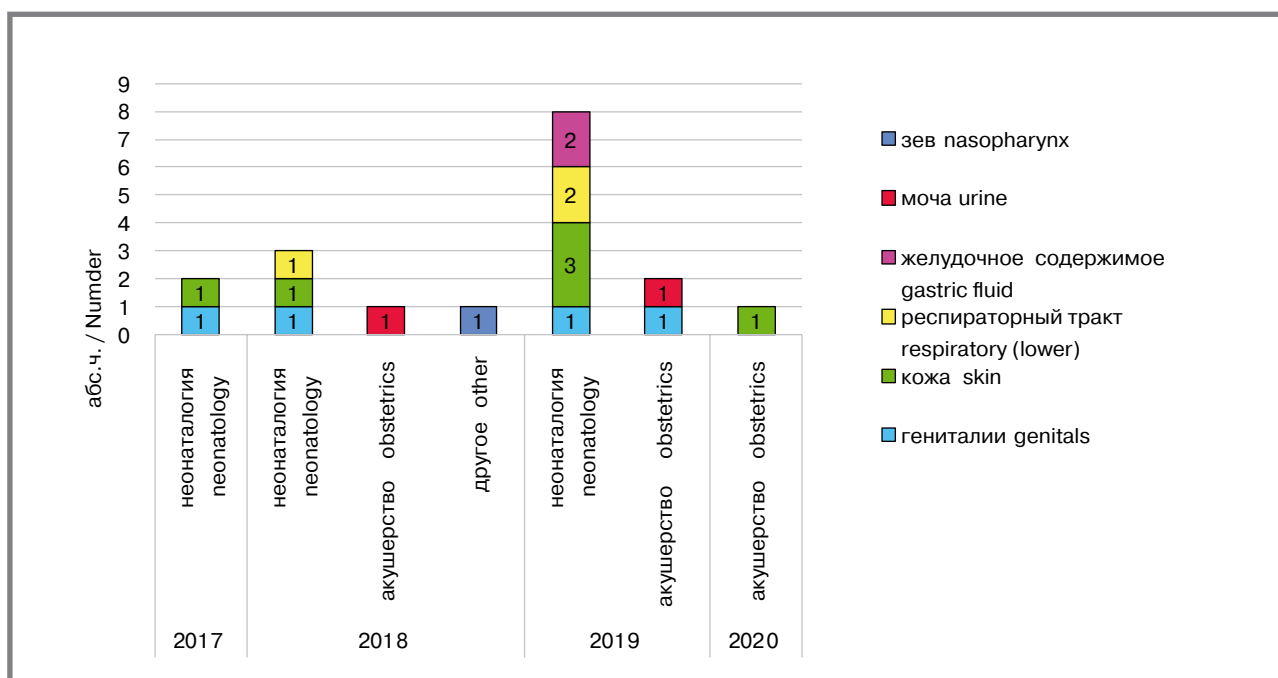
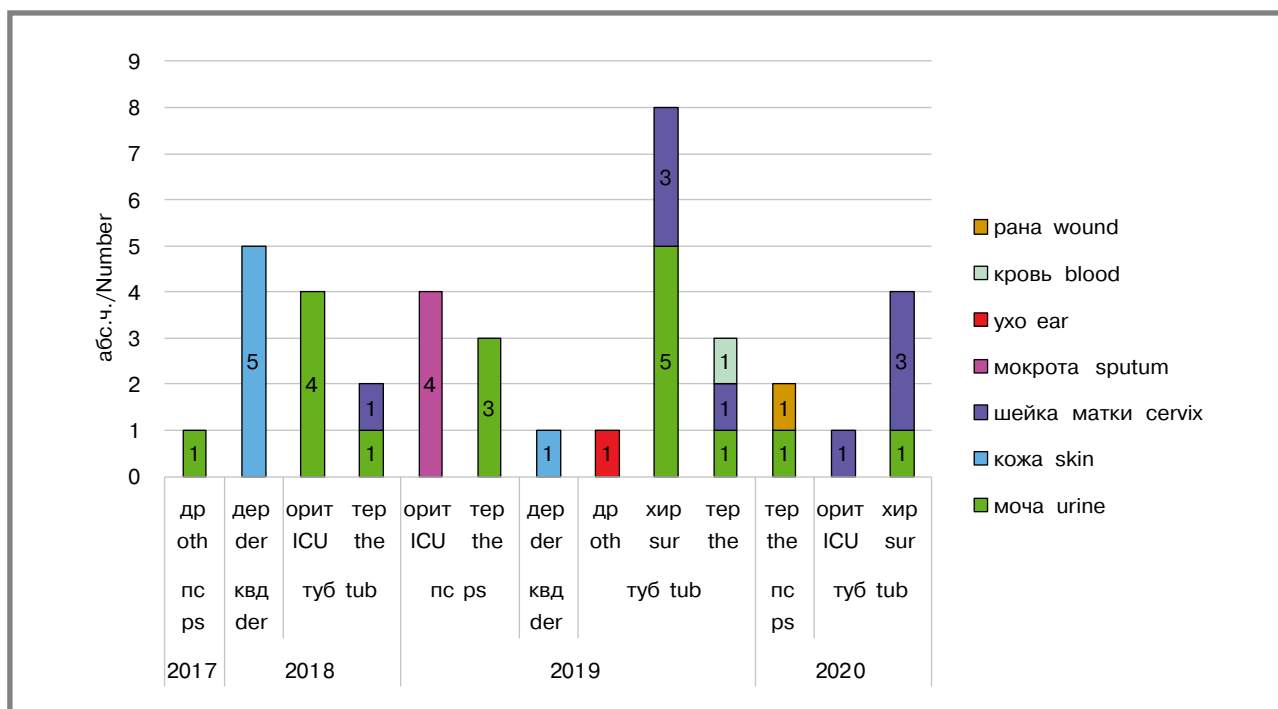


Рисунок 5. Распределение VRE по клиническим образцам (специализированные стационары)
Figure 5. Distribution of VRE by clinical specimen (specialized hospitals)



Примечание: пс – психиатрические стационары, квд – кожно-венерологические стационары, туб – туберкулёзные стационары, хир – хирургические отделения, орит – отделения реанимации, тер – терапевтические отделения, дер – дерматологические отделения, др – другие отделения

Note: ps – psychiatric hospitals, der – dermatology hospitals, tub – tuberculosis hospitals, sur – surgical departments, ICU – intensive care units, the – therapeutic departments, der – dermatology departments, oth – other departments

Проблемы, связанные с преаналитическим этапом микробиологического исследования, были рассмотрены в статье коллег, в которой подчёркивается важность повторного забора материала для подтверждения клинической значимости полученных

результатов [17]. Кроме того, энтерококки обладают несколькими факторами вирулентности, способствующими поражению мочевого тракта, в том числе формированию биоплёнок [18]. Они являются ведущей причиной инфекций мочевыводящих путей

Original Articles

среди грамположительных микроорганизмов [19]. В ретроспективном исследовании Hsu Y. была проанализирована этиология инфекций мочевыводящих путей у детей, из всех инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, в 27,1% этиологическим агентом были VRE [20]. Выделение VRE из других клинических материалов в значительной степени связано с факторами госпитальной среды и спецификой конкретного отделения.

Для контроля за распространением VRE необходимо проведение скрининга, в том числе при поступлении пациента в стационар. Для предупреждения формирования VRE требуется рациональное применение антибиотиков и своевременное начало профилактических мероприятий, принимая во внимание особенности профиля отделения. Также необходима модернизация системы мониторинга с учётом появления новых механизмов резистентности к таким антибиотикам, как даптомицин и оксазолидиноны [21].

Выводы

1. Удельный вес VRE, выделенных из клинического материала от пациентов стационаров Санкт-Петербурга, находится на среднем уровне по сравнению с другими регионами Российской Федерации и странами.
2. Наибольшее распространение VRE отмечено в детских стационарах.
3. Группами риска являются пациенты неонатологических и реанимационных отделений детских стационаров и онкогематологических, неврологических, реанимационных отделений стационаров для взрослых.
4. Наиболее часто VRE обнаруживаются в моче пациентов.
5. Необходимо внедрение скрининга VRE в отделениях риска и при контактах с пациентами, инфицированными/колонизированными VRE.

Литература

1. Pericas J.M., Garcia-de-la-Maria C., Brunet M., et al. Hospital Clinic Endocarditis Study Group; Early in vitro development of daptomycin non-susceptibility in high-level aminoglycoside-resistant *Enterococcus faecalis* predicts the efficacy of the combination of high-dose daptomycin plus ampicillin in an in vivo model of experimental endocarditis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2017. Vol. 72, P. 1714–1722.
2. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services; 2019.
3. Satilmis L., Vanhems P., Bénet T. Outbreaks of Vancomycin-Resistant Enterococci in Hospital Settings: A Systematic Review and Calculation of the Basic Reproductive Number. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016 Vol. 37, N3. P. 289–94.
4. Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Восточной Европе. Ежегодный доклад 2018. [Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2018]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2019.
5. AMRmap. Доступно на: <https://amrmap.ru/>. Ссылка активна на 22 ноября 2021.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Stockholm: ECDC; 2020 (19 October 2021). Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>
7. Любимова А. В., Шалыпина Н. А., Колоджиева В. В. и др. Эпидемиология ванкомицин-резистентных энтерококков в отделениях различного профиля. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2016;4(89):48–52.
8. Benzer D., Yavuzcan Öztürk D., Gürsoy T., et al. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Vankomisine Dirençli Enterokok Kolonizasyonu: Korunma ve Eradikasyon Deneyimi [Vancomycin-resistant enterococcus colonization in neonatal intensive care unit: prevention and eradication experience]. *Mikrobiyoloji bulteni.* 2012. Vol. 46, N4 P. 682–688.
9. Marom R., Mandel D., Haham A., et al. A silent outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a neonatal intensive care unit. *Antimicrobial resistance and infection control.* 2020. Vol. 9, N1 P. 87.
10. Попов Д. А. Распространенность носительства резистентной микрофлоры у детей первого года жизни, поступающих на лечение в кардиохирургический стационар. *Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания.* 2017. Т. 18, №53. С. 9
11. Matok L.A., Azrad M., Leshem T., et al. Mother-to-Neonate Transmission of Antibiotic-Resistant Bacteria: A Cross-Sectional Study. *Microorganisms.* 2021. Vol. 9, N 6 P.1245.
12. Котелевец Е. П. Микробный пейзаж внешней среды специализированных отделений родовспомогательных учреждений. *Университетская клиника.* 2021. №1(38). С.35–38.
13. Батчаев Х. Х., Пилипенко Т. Д., Середа Л. Г. и др. Циркуляция ванкомицин-резистентных энтерококков в лечебно-профилактических организациях Карачаево-Черкесской Республики. *Здоровье населения и среда обитания.* 2020. № 2(323). С. 51–55.
14. Гординская Н. А., Беляева Е. В., Борускина Е. В. и др. Проблема антибиотикорезистентности стафилококков в педиатрических стационарах. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2020. Т.22, №4. С.272–275.
15. Федорова А. В., Клясова Г. А., Фролова И. Н. и др. Антибиотикорезистентность *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*, выделенных из гемокультуры от больных с опухолями системы крови, в разные периоды исследования. *Онкогематология.* 2021. Т. 16, № 1. С. 54–63.
16. Боронина Л. Г., Саматова Е. В., Кукушкина М. П. и др. Колонизация слизистой оболочки прямой кишки микроорганизмами с маркерами резистентности у детей с онкогематологическими заболеваниями. *РМЖ. Мать и дитя.* 2021. Т. 4, № 1. С. 90–97.
17. Arjun Bhugra, Supriya Gachinmath. Significant bacteriuria among requested repeat urine samples and its clinical correlation. *Iranian journal of microbiology.* 2021. Vol. 13, N5 P. 592–601.
18. Das AK., Dudeja M., Kohli S., et al. Biofilm synthesis and other virulence factors in multidrug-resistant uropathogenic enterococci isolated in Northern India. *Indian journal of medical microbiology.* 2020. Vol. 38, N2. P. 200–209.
19. Gajdács M., Ábrók M., Lázár A., et al. Increasing relevance of Gram-positive cocci in urinary tract infections: a 10-year analysis of their prevalence and resistance trends. *Scientific reports.* 2020. Vol. 10, N1.P.17658.
20. Hsu YL., Chang SN., Lin CC., et al. Clinical characteristics and prediction analysis of pediatric urinary tract infections caused by gram-positive bacteria. *Scientific reports.* 2021. Vol. 11, N1.P.11010. doi: 10.1038/s41598-021-90535-6. PMID: 34040098; PMCID: PMC8155007.
21. Bender JK., Cattoir V., Hegstad K., et al. Update on prevalence and mechanisms of resistance to linezolid, tigecycline and daptomycin in enterococci in Europe: Towards a common nomenclature. *Drug resistance updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy.* 2018. Vol. 40.P.25–39.

References

1. Pericas JM, Garcia-de-la-Maria C, Brunet M, et al. Hospital Clinic Endocarditis Study Group; Early in vitro development of daptomycin non-susceptibility in high-level aminoglycoside-resistant *Enterococcus faecalis* predicts the efficacy of the combination of high-dose daptomycin plus ampicillin in an in vivo model of experimental endocarditis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2017;72: 1714–22. doi: 10.1093/jac/dkx016.
2. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services; 2019.
3. Satilmis L, Vanhems P, Bénet T. Outbreaks of Vancomycin-Resistant Enterococci in Hospital Settings: A Systematic Review and Calculation of the Basic Reproductive Number. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(3):289–94. doi: 10.1017/ice.2015.301.
4. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2018. Geneva: World Health Organization; 2019.
5. AMRmap Available at: <https://amrmap.ru/>. Accessed: 22 Nov 2021.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Stockholm: ECDC; 2020 (19 October 2021). Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>
7. Liubimova A.V., Shalyapina N.A., Kolodzhieva V.V., et al. Epidemiology of Vancomycin-Resistant Enterococci in Various Medical Wards. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2016;4(89):48–52 (In Russ.).

8. Benzer D, Yavuzcan Öztürk D, Gürsoy T, et al. Vancomycin-resistant enterococcus colonization in neonatal intensive care unit: prevention and eradication experience. *Mikrobiyoloji bulteni*. 2012;46(4):682–8.
9. Marom R, Mandel D, Haham A, et al. A silent outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a neonatal intensive care unit. *Antimicrobial resistance and infection control*. 2020; 9(1):87. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00755-0>
10. Popov DA. Rasprostranennost' nositel' stva rezistentnoj mikroflory u detej pervogo goda zhizni, postupayushhix na lechenie v kardiokirurgicheskij stacionar. *Byulleten' NCzSSX im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudisty'e zabolevaniya*. 2017;18(S3):9 (In Russ.).
11. Matok LA, Azrad M, Leshem T, et al. Mother-to-Neonate Transmission of Antibiotic-Resistant Bacteria: A Cross-Sectional Study. *Microorganisms*. 2021;9(6):1245. doi: 10.3390/microorganisms9061245.
12. Kotelevets EP. The microbial landscape of the external environment of specialized departments of obstetric institutions. *University Clinic*. 2021;1(38):35–38 (In Russ.). doi: 10.26435/UC.V013(36).658.
13. Batchaev KhKh, Pilipenko TD, Sereda LG, et al. Circulation of vancomycin-resistant enterococci in health facilities of the Karachay-Cherkess Republic. *Public Health and Life Environment*. 2020;2(323):51–55 (In Russ.). doi: 10.35627/2219-5238/2020-323-2-51-55.
14. Gordinskaya NA, Belyaeva EV, Boriskina EV, et al. Antimicrobial resistance of staphylococci in pediatric hospital. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;22(4):272–275 (In Russ.). doi: 10.36488/cmcc.2020.4.272–275
15. Fedorova AV, Klyasova GA, Frolova IN, et al. Antimicrobial resistance of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*, isolated from blood culture of patients with hematological malignancies during different study periods. *Oncohematology*. 2021;16(1):54–63 (In Russ.). doi: 10.17650/1818-8346-2021-16-1-54-63
16. Boronina LG, Samatova EV, Kukushkina MP, et al. Colonization of rectal mucosa by microbes with antibiotic resistance markers in children with hematological malignancies. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(1):90–97 (In Russ.). doi: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-90-97
17. Arjun Bhugra, Supriya Gachinmath. Significant bacteriuria among requested repeat urine samples and its clinical correlation. *Iranian journal of microbiology*. 2021;13(5):592–601. doi:10.18502/ijm.v13i5.7421
18. Das AK, Dudeja M, Kohli S, et al. Biofilm synthesis and other virulence factors in multidrug-resistant uropathogenic enterococci isolated in Northern India. *Indian journal of medical microbiology*. 2020;38(2):200–9. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_19_355
19. Gajdács M., Ábrók M., Lázár A., et al. Increasing relevance of Gram-positive cocci in urinary tract infections: a 10-year analysis of their prevalence and resistance trends. *Scientific reports*. 2020;10(1):17658. doi: 10.1038/s41598-020-74834-y
20. Hsu YL, Chang SN, Lin CC, et al. Clinical characteristics and prediction analysis of pediatric urinary tract infections caused by gram-positive bacteria. *Scientific reports*. 2021;11(1):11010. doi: 10.1038/s41598-021-90535-6
21. Bender JK, Cattoir V, Hegstad K, et al. Update on prevalence and mechanisms of resistance to linezolid, tigecycline and daptomycin in enterococci in Europe: Towards a common nomenclature. *Drug resistance updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy*. 2018;40:25–39. doi: 10.1016/j.drug.2018.10.002. Pub 2018 Nov 2. PMID: 30447411.

Об авторах

- **Маргарита Александровна Червякова** – аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ; врач-эпидемиолог ФГБУ СЗОНКЦ имени Л.Г. Соколова ФМБА России. +7 (963) 315-62-97, 1214margarita@mail.ru. ORCID ID: 0000-0003-2275-9475.
- **Анна Викторовна Любимова** – д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ; врач-эпидемиолог СПб ГБУЗ «Детская городская больница №17 Святителя Николая Чудотворца». +7 (906) 244-83-22, lubimova@gmail.com. ORCID ID: 0000-0003-0666-6068.
- **Мария Геннадьевна Дарьина** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ; заведующая Городским координационным организационно-методическим отделом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр». +7 (921) 636-46-66, DaryinaM@spbmiac.ru. ORCID ID: 0000-0002-6642-4717.
- **Юлия Сергеевна Светличная** – к. м. н., ассистент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ; начальник сектора госпитальной эпидемиологии, врач-методист Городского координационного организационно-методического отдела Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр». +7 (921) 375-87-50, Ysvetlichnaya@spbmiac.ru. ORCID ID: 0000-0002-5001-0210.
- **Анастасия Сергеевна Захватова** – аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ; врач-методист сектора госпитальной эпидемиологии отдела организационно-методического сопровождения и мониторинга медицинской деятельности Медицинского информационно-аналитического центра. +7 (904) 559-52-47, azhvatova@spbmiac.ru. ORCID ID: 0000-0002-7795-430X.

Поступила: 04.12.2022. Принята к печати: 01.03.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Margarita A. Chervyakova** – postgraduates, Department of epidemiology, parasitology and disinfectology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov;
- Epidemiologist, Sokolov' North-West Regional Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency. +7 (963) 315-62-97, 1214margarita@mail.ru. ORCID ID: 0000-0003-2275-9475.
- **Anna V. Lubimova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of epidemiology, parasitology and disinfectology North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Epidemiologist, Pediatric City Hospital №17, Saint-Petersburg. +7 (906) 244-83-22, lubimova@gmail.com. ORCID ID: 0000-0003-0666-6068.
- **Mariya G. Daryina** – Cand. Sci. (Med.), associate professor, department of epidemiology, parasitology and disinfectology North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Head of the City Coordination Organizational and Methodological Department of the State Budgetary Healthcare Institution «Medical Information and Analytical Center». +7 (921) 636-46-66, DaryinaM@spbmiac.ru. ORCID ID: 0000-0002-6642-4717.
- **Julia S. Svetlichnaya** – Cand. Sci. (Med.), assistant, department of epidemiology, parasitology and disinfectology North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Head of the Hospital Epidemiology Sector - methodologist, City Coordinating Organizational and Methodological Department of the State Budgetary Healthcare Institution «Medical Information and Analytical Center». +7 (921) 375-87-50, Ysvetlichnaya@spbmiac.ru. ORCID ID: 0000-0002-5001-0210.
- **Anastasia S. Zakhvatova** – postgraduates, department of epidemiology, parasitology and disinfectology North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Methodologist of the Hospital Epidemiology Sector, City Coordinating Organizational and Methodological Department of the State Budgetary Healthcare Institution «Medical Information and Analytical Center». +7 (904) 559-52-47, azhvatova@spbmiac.ru. ORCID ID: 0000-0002-7795-430X.

Received: 04.12.2022. Accepted: 01.03.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Распространенность генов антибиотикорезистентности *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM в штаммах энтеробактерий, выделенных от пациентов перинатального центра

А. В. Устюжанин*, Г. Н. Чистякова, И. И. Ремизова, А. А. Маханёк

ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург

Резюме

Актуальность. Распространенным механизмом резистентности является синтез ферментов, инактивирующих антибиотик (АБ). В конце XX века были открыты бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), широко распространившиеся по всему миру. Представители данной группы сложных белковых соединений обладают общими свойствами гидролиза β-лактамов АБ и отличаются друг от друга аминокислотной последовательностью. Генетическими детерминантами, определяющими их синтез, являются гены *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM. **Цель.** Оценить распространенность встречаемости генов *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM у антибиотикорезистентных штаммов энтеробактерий, выделенных из проб пациентов перинатального центра. **Материалы и методы.** В работе исследовали 135 не дублирующих друг друга штаммов БЛРС-продуцирующих энтеробактерий, выделенных в ходе микробиологического мониторинга с 1 января 2020 г. по 31 декабря 2021 г. Биологический материал (кал (92), кровь (1), моча (5), отделяемое цервикального канала (33), послед (4)) поступал от пациентов перинатального центра (43 женщины и 92 новорожденных ребенка), обследованных как по клиническим показаниям, так и в ходе локального микробиологического мониторинга. Видовую идентификацию выделенных микроорганизмов проводили бактериологическим методом, детекцию генов антибиотикорезистентности осуществляли с помощью ПЦР в реальном времени. **Результаты и обсуждение.** При проведении исследования из 135 штаммов энтеробактерий у 87 (64,4%) успешно определены изучаемые генетические детерминанты антибиотикорезистентности. Из 26 исследованных штаммов *Klebsiella pneumoniae* у 24 (92,3%) удалось установить детерминанты устойчивости к АБ, 50% которых представлены *bla*-CTX-M. Из 66 штаммов *Escherichia coli* у 59 (89,33%) определен генетический профиль антибиотикорезистентности, в котором также преобладает *bla*-CTX-M (67,80%). Однако лишь у 8,10% штаммов *Enterobacter cloacae* удалось определить наличие изучаемых генов. *K. pneumoniae*, несущая сразу три гена антибиотикорезистентности *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM, была выделена однократно из пробы отделяемого цервикального канала женщины в возрасте 27 лет. Штаммы *E. coli*, обладающие геном CTX-M, были выделены у 3 пар «мать-ребенок» из 135 штаммов энтеробактерий: у матерей – из отделяемого цервикального канала в третьем триместре беременности, у новорожденных – из фекалий в первую неделю жизни, что может свидетельствовать о возможной передаче устойчивого к АБ микроорганизма либо внутриутробно, либо при прохождении через родовые пути. **Выводы.** Доминирующим геном, обеспечивающим устойчивость к АБ среди БЛРС является ген *bla*-CTX-M. Количество штаммов с установленным генетическим профилем устойчивости к АБ достоверно меньше среди *Enterobacter cloacae* ($p < 0,001$). С целью более подробного изучения генетического профиля и установления механизмов формирования антибиотикорезистентности необходимо расширить панель определяемых генов.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, энтеробактерии, гены *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Устюжанин А. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И. и др. Распространенность генов антибиотикорезистентности *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM в штаммах энтеробактерий, выделенных от пациентов перинатального центра. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(3): 44–49. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-44-49>.

Prevalence of Antibiotic Resistance Genes *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM in Enterobacteria Strains Isolated from Perinatal Center Patients

AV Ustyuzhanin**, GN Chistyakova, II Remizova, AA Makhanyok

Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia

* Для переписки: Устюжанин Александр Владимирович, к. м. н., старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.1. +7 (908) 924-94-19, факс +7 (343) 371-87-68, ust103@yandex.ru. ©Устюжанин А. В. и др.

** For correspondence: Ustyuzhanin Alexander V., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, 1, St. Repina, Yekaterinburg, 620028, Russia. +7 (908) 924-94-19, fax +7 (343) 371-87-68, ust103@yandex.ru. ©Ustyuzhanin AV, et al.

Abstract

Relevance A common mechanism of resistance is the synthesis of enzymes that inactivate the antibiotic (AB). Since its discovery at the end of the 20th century, ESBLs have spread widely throughout the world. Representatives of this group of complex protein compounds have common properties of hydrolysis of β -lactam antibiotics and differ from each other in amino acid sequence. The genetic determinants that determine their synthesis are the *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, and *bla*-TEM genes. **Aims.** To assess the prevalence of *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM genes in antibiotic-resistant strains of enterobacteria isolated from samples of patients of the perinatal center. **Materials & Methods.** We studied 135 strains of ESBL-producing enterobacteria isolated during microbiological monitoring from January 01, 2020 to December 31, 2021. Biological material (feces (92), blood (1), urine (5), cervical canal discharge (33), last (4)) came from patients of the perinatal center (43 women and 92 newborns), examined both for clinical indications and during local microbiological monitoring. Species identification of isolated microorganisms was carried out by bacteriological method, detection of antibiotic resistance genes was carried out using real-time PCR. **Results.** In 87 cases (64.4%), the studied genetic determinants of antibiotic resistance were successfully identified. Of the 26 studied strains of *Klebsiella pneumoniae*, 24 (92.3%) were able to establish the determinants of resistance to AB, 50% of which are represented by *bla*-CTX-M. Out of 66 *Escherichia coli*, 59 (89.33%) had a genetic profile of antibiotic resistance, which was also dominated by *bla*-CTX-M (67.80%). However, in the *Enterobacter cloacae* group, it was possible to determine the presence of the studied genes only in 8.10% of cases. *K. pneumoniae* carrying three antibiotic resistance genes *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM was isolated once from a sample of the cervical canal of a woman aged 27 years. *E. coli* strains carrying the CTX-M gene were isolated from 3 mother-child pairs out of 135 cases: in mothers – from the discharge of the cervical canal in the third trimester of pregnancy, in newborns – from feces in the first week of life, which can indicate possible transmission of an AB-resistant microorganism either in utero or through the birth canal. **Conclusions.** Thus, in the course of the study, determinants of antibiotic resistance of enterobacteria isolated from patients of the perinatal center were identified in 64.4% of cases. The dominant gene leading to the occurrence of AD among ESBL is the *bla*-CTX-M gene. The number of strains with an established genetic profile of resistance to AB is less among *Enterobacter cloacae* ($p < 0.001$). In order to study the genetic profile in more detail and to identify the mechanisms for the formation of antibiotic resistance, it is necessary to expand the detection of observed genes

Keywords: antibiotic resistance, enterobacteria, *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM genes

No conflict of interest to declare.

For citation: Ustyuzhanin AV, Chistyakova GN, Remizova II et al. Prevalence of antibiotic resistance genes *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM in enterobacteria strains isolated from perinatal center patients. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(3): 44–49 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-3-44-49>.

Введение

Использование антибактериальных препаратов в лечебной практике как на поликлиническом, так и на стационарном этапе оказания медицинской помощи способствует формированию и дальнейшему распространению устойчивых к лекарственным препаратам бактериальных штаммов [1].

Недоношенным новорожденным, родившимся до 37 недели гестации, часто требуется длительное пребывание в стационаре после рождения в связи с морфологической и функциональной незрелостью отдельных органов или систем, а также из-за острой потребности в инвазивных манипуляциях [2]. Колонизация различных биотопов у таких детей чаще начинается во внутрибольничной среде, где существует высокая вероятность инфицирования антибиотикорезистентными штаммами условно-патогенных микроорганизмов. Бактерии, обладающие генами антибиотикорезистентности, в дальнейшем будут участвовать в формировании резистомы человека [3]. В некоторых случаях из-за неполноценной иннервации стенок желудочно-кишечного тракта наблюдается снижение перистальтики кишечника и, как следствие, увеличивается время пребывания бактерий в просвете кишки, что повышает риск их транслокации через эпителиальный слой в подлежащие ткани и кровеносное

уруло [4]. По данным ряда авторов, последующая генерализация инфекционного процесса является крайне нежелательной из-за того, что летальный исход неонатального сепсиса в некоторых странах регистрируется на уровне 18% [5]. В исследованиях, проведенных в Италии, Бразилии, Швейцарии и Испании, у 12–50,0% новорожденных, колонизированных бактериями, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), регистрировалась инфекция кровотока [6]. Одним из наиболее часто встречающихся возбудителей септицемии является *Klebsiella pneumoniae* [7]. Данный микроорганизм, ассоциированный с поздним неонатальным сепсисом, в неонатологии характеризуется как способствующий повышению уровня заболеваемости, смертности и ограничивающий возможности применения антибактериальных препаратов. Так, *K. pneumoniae* и *Escherichia coli*, продуцирующие БЛРС, в 2014 г. явились причиной внутрибольничной вспышки в отделении интенсивной терапии новорожденных в одном из родильных домов в г. Хаиле (Саудовская Аравия) [8]. В Китае *K. pneumoniae* занимает третье место среди грамотрицательных возбудителей внутрибольничных инфекций [9,10].

Вместе с тем, антибиотикорезистентные штаммы энтеробактерий распространены и за пределами

Original Articles

лечебных учреждений. В частности, они могут быть выделены из кишечного микробиоценоза у 29,5% здоровых детей [11].

Распространенным механизмом резистентности является синтез ферментов, инактивирующих антибиотик (АБ). Феномен БЛРС был открыт в конце XX века и широко распространен во всем мире. Представители данной группы сложных белковых соединений обладают общими свойствами гидролиза β-лактамов антибиотиков и отличаются друг от друга аминокислотной последовательностью. Генетическими детерминантами, определяющими их синтез, являются гены *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM. БЛРС TEM-типа, обнаруженные в изоляте *E. coli*, первично выделены из гемокультуры пациента. β-лактамазы SHV-типа, обозначающие переменную составляющую сульфгидрила и кодируемые хромосомами *K. pneumoniae*, впервые описаны в 1985 г. При этом SHV-2 вариант отличался от SHV-1 заменой аминокислоты Gly на Ser в 238 положении. Ферменты β-лактамазы CTX-M-типа, зарегистрированные одновременно в нескольких странах мира в конце 1980-х годов, и в начале XXI были признаны наиболее распространенной группой БЛРС, заменив TEM и SHV, доминирующих ранее [12]. Наблюдение за циркуляцией штаммов с определением антибиотикограммы является подходом к сдерживанию формирования и распространения устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам. Локальный мониторинг антибиотикорезистентности, изучение механизмов её возникновения играют большую роль в оценке динамики изменения устойчивости бактериальных штаммов в конкретных условиях, что может быть использовано при формировании клинических протоколов и назначении препаратов для эмпирической терапии и коррекции противоэпидемических мероприятий [13]. Источниками инфекционных агентов для госпитализированных служат другие пациенты, их родственники, медицинский персонал, а факторами передачи являются объекты окружающей среды лечебной организации. Скрининг колонизации кишечного биотопа рассматривается как один из методов профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [14]. Следовательно, на стационарном этапе выхаживания недоношенных детей с сопутствующими патологиями в современных условиях необходимо совершенствование существующего микробиологического мониторинга для своевременного реагирования на распространение штаммов с большим потенциалом вирулентности и антибиотикорезистентности [15,16]. В связи с этим изучение профиля антибиотикорезистентности и механизмов ее формирования является составной частью Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года, утвержденной Правительством РФ 25.09.2017 (№2045-р) [17].

Цель исследования – оценить распространенность генов *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM у антибиотикорезистентных штаммов энтеробактерий, выделенных от пациентов перинатального центра.

Материалы и методы

В работе исследовали 135 не дублирующих друг друга штаммов БЛРС-продуцирующих энтеробактерий, выделенных в ходе микробиологического мониторинга с 1 января 2020 г. по 31 декабря 2021 г. Биологический материал (кал (92 пробы), кровь (1 проба), моча (5 проб), отделяемое цервикального канала (33 пробы), 4 последа) поступал от пациентов перинатального центра (43 женщины и 92 новорожденных ребенка), обследованных как по клиническим показаниям, так и в ходе локального микробиологического мониторинга. Спектр изучаемых энтеробактерий был представлен следующими видами: *E. coli* (66), *K. pneumoniae* (26), *Enterobacter aerogenes* (6), *Enterobacter cloacae* (34), *Citrobacter freundii* (3).

С целью проведения бактериологического исследования биологический материал, доставленный в соответствии с СП 1.2.036-95. 1.2. «Эпидемиология. Порядок учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I–IV групп патогенности» и СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», утвержденные Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 15.02.2021 г. № 62500, сеяли на дифференциально-диагностическую питательную среду Эндо (ФБУН ГНЦ ПМБ, Россия г. Оболенск) для выделения энтеробактерий и на кровяно-сыровоточный агар (основа-Conda, Испания) для определения гемолитической активности выделенных микроорганизмов. Видовую идентификацию чистой культуры бактерий, определение антибиотикочувствительности проводили на бактериологическом анализаторе VITEK 2 Compact (Bio Mérieux, Франция, входит в перечень оборудования ЦКП «Инновационный научно-лабораторный центр перинатальной и репродуктивной медицины» ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России) согласно инструкции производителя с использованием карт VITEK 2 GN и VITEK AST-N101 и VITEK AST-N360. ДНК бактериальных клеток выделяли из культуры микроорганизмов, выращенной в течение суток при 37 °С с использованием набора «Проба-экспресс» (ООО «Синтол») согласно инструкции производителя. Детекцию генов *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР) в присутствии интеркалирующего красителя SYBR Green I (ООО «Синтол») на детектирующем амплификаторе ДТ Лайт (ДНК-технология, Россия). Состав реакционной смеси представлен следующими компонентами: 2,5x ПЦР буфер Б (KCl, TrisHCl (pH8.8), 6,25mM MgCl₂), SynTaq ДНК-полимераза, дезоксирибонуклеозидтрифосфаты, глицерол, Tween 20;

1 мкл 25мМ MgCl₂, 5 мкл dd H₂O, по 1 мкл каждого праймера и 2 мкл образца ДНК. Режим амплификации: первоначальная денатурация проводилась при температуре 95 °С в течение 2 мин, затем следовало 30 циклов: денатурация при температуре 94 °С в течение 15 сек; отжиг праймеров при температуре 56 °С для *bla*-SHV и 58 °С для *bla*-CTX и *bla*-TEM в течение 20 сек; элонгация при температуре 72 °С в течение 30 сек; завершающим этапом каждого цикла была детекция продуктов амплификации.

Для оценки статистической значимости различий частоты встречаемости генов использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.

Результаты и обсуждение

При проведении исследования из 135 штаммов энтеробактерий для 87 (64,4%) успешно определены изучаемые генетические детерминанты антибиотикорезистентности, которые представлены в таблице 1.

Из 26 исследованных штаммов *K. pneumoniae* у 24 (92,3%) удалось установить детерминанты устойчивости к АБ, 50,0% которых представлены *bla*-CTX-M. Из 66 *E. coli* у 59 (89,3%) определен генетический профиль антибиотикорезистентности, в котором также преобладает *bla*-CTX-M (67,8%). Однако определить наличие изучаемых генов удалось лишь у 8,1% штаммов *E. cloacae*, Количество штаммов с установленными генетическими детерминантами устойчивости к АБ достоверно меньше среди *E. cloacae*, чем у других исследованных бактерий ($p < 0,001$), что диктует необходимость расширения диагностической панели генов для понимания механизма формирования антибиотикорезистентности.

Проведенное исследование показало, что ген *bla*-CTX-M является наиболее часто встречающимся у устойчивых к АБ штаммов энтеробактерий, выделенных от пациентов перинатального центра.

Достоверных отличий в частоте встречаемости гена *bla*-CTX-M в штаммах *K. pneumoniae* и *E. coli* не выявлено ($p = 0,129$).

K. pneumoniae, несущая сразу три гена антибиотикорезистентности – *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM, была выделена однократно из пробы отделяемого цервикального канала женщины в возрасте 27 лет, поступившей в родовое отделение на 31-й неделе беременности с преждевременным излитием околоплодных вод. Данный штамм был устойчив к ампициллин-сульбактаму, амоксицилину/клавуланату, цефотаксиму, цифтриаксону, цефепиму, цiproфлоксацину, хлорамфениколу, чувствителен к амикацину, гентамицину и имипенему, меропенему. Учитывая фенотипическую структуру антибиотикорезистентности, можно предположить, что этот штамм имеет генетические детерминанты устойчивости не только к бета-лактамам, но и к АБ других химических групп: фторхинолонам и хлорамфениколу. После родов при посеве послеродовой мочи и фекалий её новорожденного ребенка на 7-е сутки жизни рост *K. pneumoniae* не обнаружен. По причине отсутствия клинических показаний не исследовали кровь ребенка, что свидетельствует об исключении инфицирования ребенка внутриутробно или при прохождении через родовые пути. Однако в результате скринингового обследования новорожденных в отделении патологии, из фекалий этого ребенка в возрасте 14 суток была выделена *K. pneumoniae* с аналогичным профилем фенотипической антибиотикорезистентности при отсутствии подобных штаммов у других пациентов педиатрического отделения, что подтверждает кишечную колонизацию антибиотикорезистентным штаммом, источником которого была мать.

Штаммы *E. coli*, обладающие геном CTX-M, были выделены у 3 пар «мать-ребенок» из 135 штаммов энтеробактерий: у матерей – из отделяемого цервикального канала в третьем триместре беременности, у новорожденных – из фекалий в первую неделю

Таблица 1. Распределение генов антибиотикорезистентности *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM среди энтеробактерий
Table 1. Distribution of antibiotic resistance genes *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM among enterobacteria

Вид бактерий Type of bacteria	Исследовано штаммов Strains investigated	Кол-во штаммов с установленными генами устойчивости Number of strains with identified genes sustainability	Изоляты с одним геном Single gene isolates (n, %)			Изоляты с двумя генами Isolates with two genes (n, %)		Изоляты с тремя генами Isolates with three genes (n, %)
			CTX-M	SHV	TEM	TEM CTX-M	SHV CTX-M	
<i>Kl. pneumoniae</i>	26	24	12 (50,0)	-	1(4,2)	2(8,3)	8 (33,3)	1(4,2)
<i>E. coli</i>	66	59	40 (67,8)	-	5 (8,5)	14 (23,7)	-	-
<i>En. cloacae</i>	37	3	2 (66,6)	1 (33,3)	-	-	-	-
<i>C. freundii</i>	3	1	1(100,0)	-	-	-	-	-
<i>En. aerogenes</i>	3	0	-	-	-	-	-	-

Original Articles

жизни, что может свидетельствовать о возможной передаче устойчивого к АБ микроорганизма внутриутробно или при прохождении через родовые пути.

Необходимо отметить, что в первую неделю жизни новорожденного ребенка происходит заселение его кишечника бактериями с генетическими детерминантами антибиотикорезистентности, что создает депо микроорганизмов, обладающих способностью к инаktivации АБ. Это в результате приводит к возникновению риска неэффективности перорального применения ряда антибактериальных препаратов из группы цефалоспоринов, используемых для лечения любой нозологической формы, вызванной грамотрицательными микроорганизмами. Следовательно, актуальной задачей является профилактика передачи резистентного штамма от матери к ребенку.

Обращает на себя внимание факт, что именно устойчивые к антибиотикам условно-патогенные микроорганизмы являются этиологическими агентами генерализованных воспалительных процессов, вызывая экзогенную или эндогенную инфекцию при попадании в кровоток путем транслокации через стенку кишки [18,19]. Тем не менее, одним из препаратов выбора в условиях стационара для лечения инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими штаммами энтеробактерий, является имипенем из группы карбапенемов, однако, как показано в исследовании Yang Y. [20], темпы формирования устойчивости к имипенему у *K. pneumoniae* опережают таковые у *E. coli* и являются самыми быстрыми среди всех видов энтеробактерий, что создает угрозу формирования и распространения мультирезистентных штаммов.

Ген *bla*-SHV детектирован в одном штамме *E. cloacae*, выделенном из кала новорожденного

ребенка на 4-е сутки жизни, гестационный возраст которого 31–32 недели. Ген *bla*-TEM выявлен в 5 штаммах *E. coli* и в одном – *K. pneumoniae*.

Однократно два штамма *K. pneumoniae* с одинаковым генетическим профилем антибиотикорезистентности были выделены как из гемокультуры, так и из фекалий ребенка в возрасте 25 суток. Учитывая клиническую картину, соответствующую генерализованной инфекции, это свидетельствует о вероятном эндогенном инфицировании путем транслокации через стенку кишки.

В условиях стационара могут происходить не только колонизация или инфицирование антибиотикоустойчивыми штаммами бактерий, но и их эрадикация по причине применения эффективной антибиотикотерапии или за счет реализации антагонистических взаимодействий представителей нормального микробиоценоза кишечника, что способствует укреплению здоровья ребенка.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования в 64,4% случаев установлены детерминанты антибиотикорезистентности энтеробактерий, выделенных от пациентов перинатального центра. Доминирующим геном, обеспечивающим устойчивость к АБ среди БЛРС, является ген *bla*-CTX-M. Количество штаммов с установленным генетическим профилем устойчивости к АБ достоверно меньше среди *E. cloacae* ($p < 0,001$). С целью более подробного изучения генетического профиля и установления механизмов формирования антибиотикорезистентности необходимо расширить панель определяемых генов.

Литература

1. Косякова К. Г., Эсауленко Н. Б., Каменева О. А. и др. Распространенность генов карбапенемаз, *qacE*, *qacED1* и *serA* у множественно-резистентных грамотрицательных бактерий с различной чувствительностью к хлорексидину. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(5):49-60. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-49-60>
2. Milic M, Siljic M, Cirkovic V, et al. Colonization with Multidrug-Resistant Bacteria in the First Week of Life among Hospitalized Preterm Neonates in Serbia: Risk Factors and Outcomes. *Microorganisms*. 2021 Dec 17;9(12):2613. doi: 10.3390/microorganisms9122613. PMID: 34946217; PMCID: PMC8709168
3. Chen Y, Brook T.C., Soe C.Z., et al. Preterm infants harbour diverse *Klebsiella* populations, including atypical species that encode and produce an array of antimicrobial resistance- and virulence-associated factors. *Microb Genom*. 2020 Jun;6(6):e000377. doi: 10.1099/mgen.0.000377. PMID: 32436839; PMCID: PMC7371107.
4. Collins A, Weitkamp J.H., Wynn J.L. Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Jul;103(4):F391-F394. doi: 10.1136/archdischild-2017-313595. Epub 2018 Jan 30. PMID: 29382648; PMCID: PMC6013388.
5. Giannoni E, Agyeman PKA, Stocker M, et al. Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Pediatr*. 2018 Oct;201:106-114.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.05.048. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30054165.
6. Nordberg V, Peralta AQ, Galindo T, et al. High proportion of intestinal colonization with successful epidemic clones of ESBL-producing Enterobacteriaceae in a neonatal intensive care unit in Ecuador. *PLoS One*. 2013 Oct 11;8(10):e76597. doi: 10.1371/journal.pone.0076597. PMID: 24146896; PMCID: PMC3795716.
7. Peleg A.Y., Hooper D.C. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med*. 2010 May 13;362(19):1804-13. doi: 10.1056/NEJMra0904124. PMID: 20463340; PMCID: PMC3107499
8. Almgogbel M., Altheban A., Alenezi M., et al. CTX-M-15 Positive *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Outbreak in the Neonatal Intensive Care Unit of a Maternity Hospital in Ha'il, Saudi Arabia. *Infect Drug Resist*. 2021 Jul 23;14:2843-2849. doi: 10.2147/IDR.S317079. PMID: 34326652; PMCID: PMC8316756
9. Liu Y, Fang Z, Yu Y, et al. Pathogens distribution and antimicrobial resistance in bloodstream infections in twenty-five neonatal intensive care units in China, 2017–2019. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021 Aug 16;10(1):121. doi: 10.1186/s13756-021-00989-6. PMID: 34399840; PMCID: PMC8365905
10. Feng D.Y., Zhou Y.Q., Zou X.L., et al. Factors influencing mortality in hospital-acquired pneumonia caused by Gram-negative bacteria in China. *J Infect Public Health*. 2019 Sep-Oct;12(5):630-633. doi: 10.1016/j.jiph.2019.02.014. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30824328
11. Сужаева Л. В., Егорова С. А. Резистентность к антимикробным препаратам штаммов *Escherichia coli*, выделенных из микробиоты кишечника детей. Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65. – № 10. – С. 638–644. – DOI 10.18821/0869-2084-2020-65-10-638-644.
12. Castanheira M., Simner P.J., Bradford P.A. Extended-spectrum β -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC Antimicrob Resist*. 2021 Jul 16;3(3):dlab092. doi: 10.1093/jacamr/dlab092. PMID: 34286272; PMCID: PMC8284625
13. Виноградова А. Г. Кузьменков А. Ю., Виноградова А. Г. Организация данных как основа локального мониторинга антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020. Т. 22. № 2. С. 137–141. DOI 10.36488/ctac.2020.2.137-141.
14. Baier C., Pirr S., Ziesing S., et al. Prospective surveillance of bacterial colonization and primary sepsis: findings of a tertiary neonatal intensive and intermediate care unit. *J Hosp Infect*. 2019 Jul;102(3):325-331. doi: 10.1016/j.jhin.2019.01.021. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30716339
15. Припутневич Т. В., Любасовская Л. А., Шувалова М. П. и др. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), в родовспомогательных учреждениях Российской Федерации (состояние проблемы в начале XXI века). Вестник Российской академии медицинских наук. 2021. – Т. 76. – № 2. – С. 133–141. – DOI 10.15690/vramn1523

16. Устюжанин А. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей гена *ige*, детектированного в штаммах *Klebsiella pneumoniae*. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(3):28–32. DOI 10.31631/2073-3046-2020-19-3-28-32
17. <http://static.government.ru/media/files/onJ3GY3ObDGqLDvREd7AhpLF3ywRRFpp.pdf>, дата обращения 08.02.2022
18. Устюжанин А. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И. Филогенетический анализ родства штаммов *Klebsiella pneumoniae* по генам *ige* и *fim*. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020. Т. 97. № 6. С. 556–563. DOI 10.36233/0372-9311-2020-97-6-6.
19. Носкова О. А., Савилов Е. Д., Чemezova Н. Н., Белькова Н. Л. Антибиотикорезистентность возбудителей генерализованных гнойно-септических инфекций у детей. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(6):56–61. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-56-61>
20. Yang Y, Liu J, Muhammad M., et al. Factors behind the prevalence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in pediatric wards. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Sep 10;100(36):e27186. doi: 10.1097/MD.00000000000027186. PMID: 34516520; PMCID: PMC8428699

References

1. Kosyakova K.G., Esaulenko N.B., Kameneva O.A., Kazakov S.P., Dubinina A.Y., Mezina E.Y., Zaitsev A.A. Prevalence of Carbapenemase Genes, *qacE*, *qacED1* and *cepA* in Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria with Different Susceptibility to Chlorhexidine. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(5):49–60 (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-49-60>
2. Milic M, Siljic M, Cirkovic V, et al. Colonization with Multidrug-Resistant Bacteria in the First Week of Life among Hospitalized Preterm Neonates in Serbia: Risk Factors and Outcomes. *Microorganisms*. 2021 Dec 17;9(12):2613. doi: 10.3390/microorganisms9122613. PMID: 34946217; PMCID: PMC8709168
3. Chen Y, Brook T.C., Soe C.Z., et al. Preterm infants harbour diverse *Klebsiella* populations, including atypical species that encode and produce an array of antimicrobial resistance- and virulence-associated factors. *Microb Genom*. 2020 Jun;6(6):e000377. doi: 10.1099/mgen.0.000377. PMID: 32436839; PMCID: PMC7371107.
4. Collins A, Weitkamp J.H., Wynn J.L. Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Jul;103(4):F391–F394. doi: 10.1136/archdischild-2017-313595. Epub 2018 Jan 30. PMID: 29382648; PMCID: PMC6013388.
5. Giannoni E, Agyeman PKA, Stocker M, et al. Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Pediatr*. 2018 Oct;201:106–114.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.05.048. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30054165.
6. Nordberg V, Peralta AQ, Galindo T, et al. High proportion of intestinal colonization with successful epidemic clones of ESBL-producing Enterobacteriaceae in a neonatal intensive care unit in Ecuador. *PLoS One*. 2013 Oct 11;8(10):e76597. doi: 10.1371/journal.pone.0076597. PMID: 24146896; PMCID: PMC3795716.
7. Peleg A.Y., Hooper D.C. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med*. 2010 May 13;362(19):1804–13. doi: 10.1056/NEJMra0904124. PMID: 20463340; PMCID: PMC3107499
8. Almogbel M, Altheban A, Alenezi M., et al. CTX-M-15 Positive *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Outbreak in the Neonatal Intensive Care Unit of a Maternity Hospital in Ha'il, Saudi Arabia. *Infect Drug Resist*. 2021 Jul 23;14:2843–2849. doi: 10.2147/IDR.S317079. PMID: 34326652; PMCID: PMC8316756
9. Liu J, Fang Z., Yu Y., et al. Pathogens distribution and antimicrobial resistance in bloodstream infections in twenty-five neonatal intensive care units in China, 2017–2019. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021 Aug 16;10(1):121. doi: 10.1186/s13756-021-00989-6. PMID: 34399840; PMCID: PMC8365905
10. Feng D.Y., Zhou Y.Q., Zou X.L., et al. Factors influencing mortality in hospital-acquired pneumonia caused by Gram-negative bacteria in China. *J Infect Public Health*. 2019 Sep-Oct;12(5):630–633. doi: 10.1016/j.jiph.2019.02.014. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30824328
11. Suzhaeva L. V., Egorova S. A. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli*, isolated from children's intestinal microbiota. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2020; 65 (10): 638–644 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-10-638-644>.
12. Castanheira M., Simmer P.J., Bradford P.A. Extended-spectrum β -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC Antimicrob Resist*. 2021 Jul 16;3(3):dlab092. doi: 10.1093/jacamr/dlab092. PMID: 34286272; PMCID: PMC8284625
13. Vinogradova A.G., Kuzmenkov A.Yu. Data handling as a basis for local antimicrobial resistance surveillance. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020. T. 22. № 2. S. 137–141 (in Russ.). DOI 10.36488/cmacc.2020.2.137-141
14. Baier C, Pirr S, Ziesing S., et al. Prospective surveillance of bacterial colonization and primary sepsis: findings of a tertiary neonatal intensive and intermediate care unit. *J Hosp Infect*. 2019 Jul;102(3):325–331. doi: 10.1016/j.jhin.2019.01.021. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30716339
15. Priputnevich T.V., Lyubasovskaya L.A., Shuvalova M.P., et al. Healthcare-Associated Infections in Maternity Hospitals of Russian Federation (the State of the Problem at the Beginning of the XXI Century). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(2):133–141 (in Russ.). DOI 10.15690/vramm1523
16. Ustyuzhanin AV, Chistyakova GN, Remizova II. Phylogenetic Analysis of the Nucleotide Sequences of the *Uge* Gene Detected in *Klebsiella pneumoniae* Strains. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(3):28–32 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-28-32>
17. <http://static.government.ru/media/files/onJ3GY3ObDGqLDvREd7AhpLF3ywRRFpp.pdf>, data obrashcheniya 08.02.2022
18. Ustyuzhanin A.V., Chistyakova G.N. Remizova I.I. The relatedness of *Klebsiella pneumoniae* strains based on phylogenetic analysis of *uge* and *fim* genes. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology (Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii)*. 2020. – Т. 97. – № 6. – S. 556–563. – DOI 10.36233/0372-9311-2020-97-6-6
19. Noskova O.A., Savilov E.D., Chemezova N.N., Belkova N.L. Antibiotic Resistance of Pathogens of Generalized Purulent Septic Infections in Children. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(6):56–61 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-56-61>
20. Yang Y, Liu J, Muhammad M., et al. Factors behind the prevalence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in pediatric wards. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Sep 10;100(36):e27186. doi: 10.1097/MD.00000000000027186. PMID: 34516520; PMCID: PMC8428699

Об авторах

- **Александр Владимирович Устюжанин** – к. м. н., старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1. +7 (908) 924-94-19, ust103@yandex.ru. ORCID 0000-0001-8521-7652.
- **Гузель Нуховна Чистякова** – д. м. н., профессор, руководитель научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1. +7 (343) 371-42-60, chistyakovagn@niomm.ru. ORCID 0000-0002-0852-6766.
- **Ирина Ивановна Ремизова** – к. б. н., старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1. +7 (343) 371-28-30, Remizovall@yandex.ru. ORCID 0000-0002-4238-4642.
- **Анна Алексеевна Маханёк** – младший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург, ул. Репина 1. +7 (343) 371-28-30, makhanechek@bk.ru, ORCID 0000-0002-2834-6754

Поступила: 17.03.2022. Принята к печати: 17.05.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Alexander V. Ustyuzhanin** – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care. +7 (908) 924-94-19, ust103@yandex.ru. ORCID 0000-0001-8521-7652.
- **Guzel N. Chistyakova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care. +7 (343) 371-42-60, chistyakovagn@niomm.ru. ORCID 0000-0002-0852-6766.
- **Irina I. Remizova** – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care. +7 (343) 371-28-30, Remizovall@yandex.ru. ORCID 0000-0002-4238-4642.
- **Anna A. Makhanyok** – Junior Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, +79221935099, makhanechek@bk.ru, ORCID 0000-0002-2834-6754

Received: 17.03.2022. Accepted: 17.05.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Динамика заболеваемости и этиологической структуры острых респираторных инфекций накануне и в первый год распространения COVID-19 в Иркутской области

Н. А. Кравченко¹, В. Б. Казанова³, М. И. Хакимова³, Т. А. Гаврилова^{2, 3},
З. А. Зайкова¹, А. Д. Ботвинкин*¹

¹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иркутск

²ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Иркутской области», г. Иркутск

³Министерство здравоохранения Иркутской области, г. Иркутск

Резюме

Актуальность. Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (ОРИ) и внебольничные пневмонии (ВП), нередко этиологически связанные с ними, относятся к числу наиболее распространенных форм инфекционной патологии в Российской Федерации. Ретроспективный анализ результатов мониторинга ОРИ необходим для совершенствования эпидемиологического надзора. В начале пандемии новой коронавирусной инфекции наблюдалась региональная вариабельность показателей заболеваемости COVID-19 и ОРИ. Первые случаи COVID-19 в Иркутской области выявлены на два месяца позже первых случаев в России, и в начале эпидемии заболевание медленно распространялось среди местного населения. **Цель.** Выявить годовые и сезонные изменения заболеваемости ОРИ и циркуляции респираторных вирусов в Иркутской области перед началом и в первые месяцы эпидемии новой коронавирусной инфекции. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное описательное исследование по результатам регионального мониторинга ОРИ за 2017–2020 гг. В анализ включены данные учета острых инфекций верхних (J06) и нижних (J20–J22) дыхательных путей, гриппа (J10, J11), внебольничной пневмонии (J12–J16, J18) и COVID-19 (U07.1, U07.2), а также результаты исследования 5,5 тыс. проб от пациентов с ОРИ. **Результаты и обсуждение.** В 2020 г. инцидентность COVID-19 составила 3180 на 100 тыс. населения или 7% от всех случаев ОРИ верхних и нижних дыхательных путей (Σ ОРИ). В 2020 г., по данным Управления Роспотребнадзора по Иркутской области, число случаев ОРИ сократилось на 25,7%, но внебольничной пневмонии (ВП) увеличилось на 83,2% ($p < 0,001$) по сравнению с 2019 г. Инцидентность ВП достигла 1400 на 100 тыс. Доля детей в структуре заболеваемости ВП сократилась с 39,4% до 12,6% ($p < 0,001$), а доля взрослых возросла с 60,6% до 87,3% ($p < 0,001$). Эти изменения наиболее выражены на фоне «второй волны» COVID-19 в конце 2020 г. Доля ВП в Σ ОРИ в среднем за 2017–2020 гг. составила 2,62% (ДИ 2,56–2,68). Превышение этого показателя отмечено в конце 2020 г. во время эпидемии COVID-19 – 8,08 (ДИ 8,07–8,09), а также в начале 2019 г. во время эпидемии гриппа – 2,83% (ДИ 2,81–2,85). В 2019–2020 гг. зарегистрировано увеличение частоты положительных проб на коронавирусы человека (hCovs) до 2,1–2,3% в сравнении с 0,7–0,9% в 2017–2018 гг. ($p < 0,05$). Риновирусы продолжали активно циркулировать во время эпидемии COVID-19. Значимое соответствие между частотой обнаружения вирусов и долей ВП в Σ ОРИ установлена только для вирусов гриппа ($\chi^2 = 26,2$, $p < 0,01$). Для остальных вирусов связь статически не значима ($p > 0,05$). **Заключение.** Старт эпидемии COVID-19 сопровождался значительными изменениями заболеваемости ОРИ, хотя в 2020 г. число зарегистрированных случаев новой коронавирусной инфекции не превышало 10% от Σ ОРИ. Увеличение доли ВП в Σ ОРИ и изменение возрастной структуры групп риска заслуживают особого внимания. Эпидемиологический анализ результатов мониторинга не подтверждает гипотезу о возможном распространении в Иркутской области SARS-CoV-2 ранее 2020 г.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, внебольничная пневмония, мониторинг, COVID-19, пандемия

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Кравченко Н. А., Казанова В. Б., Хакимова М. И. и др. Динамика заболеваемости и этиологической структуры острых респираторных инфекций накануне и в первый год распространения COVID-19 в Иркутской области. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(3): 50–62. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-50-62>

* Для переписки: Ботвинкин Александр Дмитриевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, 664003, г. Иркутск, ул. Красного восстания, 1. +7 (914) 941-89-40, факс +7 (3952) 24-38-25, botvinkin_ismu@mail.ru. ©Кравченко Н. А. и др.

Dynamics of Morbidity and Etiological Structure of Acute Respiratory Infections on the Eve and in the First Year of COVID-19 in the Irkutsk RegionNA Kravchenko¹, VB Kazanova², MI Khakimova², TA Gavrilova³, ZA Zaikova¹, AD Botvinkin*¹¹ Irkutsk State Medical University, Russia² Center for epidemiology and hygiene, Irkutsk, Russia³ Ministry of Health of the Irkutsk Region, Irkutsk, Russia**Abstract**

Relevance. At the beginning of the pandemic, there was regional variability in incidence rates not only for COVID-19, but also for other acute respiratory infections of the upper and lower respiratory tract (ARIs). The first cases of COVID-19 in the Irkutsk region were detected two months later than the first cases in Russia, and at the beginning of the epidemic, the disease slowly spread among the local population. A retrospective analysis of ARIs monitoring is necessary to improve epidemiological surveillance.

The aim of the work is to identify annual and seasonal changes in the incidence of ARIs and the circulation of respiratory viruses in the Irkutsk region before and during the first months of the epidemic of a new coronavirus infection. **Materials and methods.** A retrospective descriptive study was conducted based on the results of regional monitoring for 2017–2020. The analysis included records of acute infections of the upper (J06) and lower (J20–J22) respiratory tract, influenza (J10, J11), community-acquired pneumonia (J12–J16, J18) and COVID-19 (U07.1, U07.2), as well as the results of a study of 5.5 thousand samples from patients with ARIs. Respiratory viruses ($n = 10$) were detected using reagent kits for polymerase chain reaction (PCR) «AmpliSense® Influenza virus A/B-FL», «AmpliSense®ORVI-screen-Fl» (Russia). The distribution of incidence rates and PCR results was analyzed by years, epidemic seasons, calendar weeks, and age groups. **Results.** In 2020, the incidence of COVID-19 was 3180 per 100,000 population, or 7% of all cases of ARIs of the upper and lower respiratory tract (Σ ARIs). In 2020, according to epidemiological service, the number of cases of acute respiratory infections decreased by 25.7%, but the number of cases of community-acquired pneumonia (CAP) increased by 83.2% ($p < 0.001$) compared to 2019. The incidence of CAP reached 1400 per 100,000 population. The proportion of children in the structure of CAP incidence decreased from 39.4% to 12.6% ($p < 0.001$), and the proportion of adults increased from 60.6% to 87.3% ($p < 0.001$). These changes were most pronounced during the «second wave» of COVID-19 at the end of 2020. The share of CAP in Σ ARIs on average for 2017–2020 was 2.62% (CI 2.56–2.68). This indicator was exceeded at the end of 2020 during the COVID-19 epidemic – 8.08 (CI 8.07–8.09), and also at the beginning of 2019 during the influenza epidemic – 2.83% (CI 2.81–2.85). In 2019–2020 an increase in the frequency of positive tests for human coronaviruses (hCovs) up to 2.1–2.3% was registered, compared with 0.7–0.9% in 2017–2018 ($p < 0.05$). Rhinoviruses continued to circulate actively during the COVID-19 epidemic. A significant correspondence between the frequency of detection of viruses and the share of CAP in Σ ARIs was established only for influenza viruses ($\chi^2 = 26.2$, $p < 0.01$). For other viruses, the relationship is not statistically significant ($p > 0.05$). **Conclusions.** The start of the COVID-19 epidemic was accompanied by significant changes in the incidence of ARIs, although in 2020 the number of registered cases did not exceed 10% of Σ ARIs. The increase in the proportion of CAP in Σ ARIs and the change in age risk groups deserve special attention. The epidemiological analysis does not confirm the hypothesis of a possible spread of SARS-Cov2 in the Irkutsk region before 2020.

Keywords acute respiratory infections, community-acquired pneumonia, monitoring, COVID-19, epidemic onset, retrospective analysis, Irkutsk region

No conflict of interest to declare

For citation: Kravchenko NA, Kazanova VB, Khakimova MI, et al. Dynamics of Morbidity and Etiological Structure of Acute Respiratory Infections on the Eve and in the First Year of COVID-19 in the Irkutsk Region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(3): 50–62 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-3-50-62>

Введение

Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (ОРИ) и внебольничные пневмонии (ВП), нередко этиологически связанные с ними, относятся к числу наиболее распространенных форм инфекционной патологии в Российской Федерации [1]. В этиологической структуре ОРИ существенное место занимают острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) [2,3]. В целом в группе острых респираторных инфекций (Σ ОРИ) статистическому учету подлежат грипп, инфекции множественной и неустановленной этиологии,

инфекции нижних дыхательных путей и внебольничные пневмонии. После 2019 г. к ним добавилась новая коронавирусная инфекция, быстро получившая пандемическое распространение. К июню 2020 г. в РФ зарегистрировано более 500 тыс. случаев COVID-19, к концу года число выявленных случаев превысило 3,1 млн [4,5]. Контагиозность возбудителей ОРИ и большое количество источников инфекции в популяции определяют высокую вероятность одновременного инфицирования несколькими патогенами. Накапливается информация о существенном влиянии конкурентных

* For correspondence: Botvinkin Aleksandr D., Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Epidemiology Department Irkutsk State Medical University, 1, Krasnoe vosstanie, Irkutsk, 664003, Russia. +7 (914) 941-89-40, fax: +7 (3952) 24-38-25, botvinkin_ismu@mail.ru. ©Kravchenko NA, et al.

и симбиотических отношений возбудителей ОРВИ на эпидемический процесс [6,7]. Эта группа инфекционных болезней неизменно привлекает внимание при обсуждении теоретических вопросов коморбидности и интеграционной эпидемиологии [6,8–9]. Микстинфекция SARS-CoV-2 с другими респираторными вирусами – распространенное явление [7,10–13]. Установлено, что восприимчивость населения к новой коронавирусной инфекции может изменяться из-за предшествующей вакцинации против других инфекционных заболеваний или инфицирования другими вирусами [9,14,15], при этом особое внимание уделяется коронавирусам человека [16–19].

Первые случаи COVID-19 на территории РФ выявлены 31 января 2020 г. в азиатской части страны (г. Тюмень, г. Чита) среди граждан Китайской Народной Республики [4,20]. Несмотря на большое количество туристов из Китая, первые случаи COVID-19 лабораторно подтверждены в Иркутской области на два месяца позже – с 27 марта после завоза из Объединенных Арабских Эмиратов и европейской части РФ. В апреле и мае новая коронавирусная инфекция медленно распространялась среди местного населения, и более 40% всех заболеваний выявлялось среди мигрантов из стран СНГ и европейской части РФ. По итогам первых трех месяцев антитела к SARS-CoV-2 выявлялись у 5,8% жителей Иркутской области – существенно реже, чем в ряде других регионах РФ [20,21]. Через 6 месяцев после эпидемии серопревалентность достигла 12,1%. Максимальная инцидентность во время летнего подъема заболеваемости составила в день 69,3, во время осенне-зимнего подъема – 76,3 на 100 тыс. населения [21,22]. Не исключено, что региональные особенности эпидемиологии COVID-19 могли быть связаны с предшествующим эпидемиологическим фоном. Результаты вирусологического мониторинга ОРВИ и ВП на территории региона проанализированы до 2016 г. включительно [23], но за три года перед началом эпидемии COVID-19 анализ этих данных не проводился.

Цель исследования – выявить годовые и сезонные изменения заболеваемости ОРВИ и циркуляции респираторных вирусов в Иркутской области перед началом и в первые месяцы эпидемии новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное описательное исследование по данным регионального регистрационно-статистического и этиологического мониторинга. Для оценки динамики заболеваемости ОРВИ верхних дыхательных путей множественной и неуточненной этиологии (J06), гриппом (J10, J11) и внебольничной пневмонией (J12- J16, J18) по годам и возрастным группам использованы данные федерального статистического наблюдения формы 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (далее – форма 2) за 2017–2020 гг.

Управления Роспотребнадзора по Иркутской области. Аналогичные данные за 2019 и 2020 гг., а также сведения об острых инфекциях нижних дыхательных путей (J20-J22) и COVID-19 (U07.1, U07.2) получены из формы 12 «Сведения о числе заболеваний у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» Минздрава Иркутской области (далее – форма 12). Учитывая проблемы с дифференциальной диагностикой и кодированием диагнозов ОРВИ, для анализа использовали также статистические данные по сумме всех острых респираторных инфекций (Σ ОРВИ) верхних и нижних дыхательных путей, включая грипп и ВП, по годам.

Регистрируемая заболеваемость сопоставлена с результатами этиологического мониторинга ОРВИ за 2017–2020 гг., который проводился Центром гигиены и эпидемиологии в Иркутской области в соответствии с СП 3.1.2.3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций». Выборку данных проводили из формы 2 «Сведения о деятельности лабораторий санитарно-гигиенического, микробиологического, паразитологического профиля ФБУЗ Центров гигиены и эпидемиологии», а также из оперативных сводок «Мониторинг за зарегистрированными внебольничными пневмониями» и «Недельная динамика заболеваемости гриппом и ОРВИ». Еженедельно в вирусологической лаборатории исследовали в среднем около 30 мазков из носа и ротоглотки амбулаторных и стационарных пациентов с ОРВИ, проходивших обследование и лечение в медицинских организациях. В общей сложности за анализируемый период в ПЦР исследовано 5,5 тыс. проб. Для ПЦР-исследований использовали наборы реагентов (ЦНИИ Эпидемиологии, Москва): «АмплиСенс®Influenza virus A/B-FL» – для выявления РНК вирусов гриппа А (Influenza virus A) и гриппа В (Influenza virus B); «АмплиСенс®ОРВИ-скрин-Fl» – для выявления и идентификации возбудителей ОРВИ человека: РНК респираторно-синцитиального вируса (human Respiratory Syncytial virus-hRSv), метапневмовируса (human Metapneumovirus-hMpv), вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов (human Parainfluenza virus-1-4-Piv), коронавирусов видов OC43, E229, NL63, HKU1 (human Coronavirus-hCov), риновирусов (human Rhinovirus-hRv), ДНК аденовирусов групп В, С и Е (human Adenovirus-hAdv) и бокавируса (human Bocavirus-hBov). В апреле–августе 2020 г. мониторинг в обычном режиме не проводился в связи с организацией массовых исследований на новую коронавирусную инфекцию. С апреля по декабрь 2020 г. с помощью набора «Вектор-ПЦР_{РВ}-2019-nCoV-RG» (ГНЦ «Вектор», Кольцово) и набора реагентов для выявления РНК коронавирусов SARS-CoV-2 и подобных SARS-CoV вирусов (ООО «ДНК-Технология», Москва) исследовано 105 тыс. проб. Базовое оборудование для ПЦР описано ранее [23].

Для анализа сезонной динамики данные по числу выявленных случаев ОРВИ и результаты лабораторных

исследований в календарные недели (к.н.) суммировали за периоды времени продолжительностью в четыре недели (всего 13 периодов в год). Это было сделано с целью нивелирования разброса показателей в первые и последние недели года из-за разного количества дней в к.н. на рубеже лет и особенностей регистрации заболеваемости в предновогодние и новогодние дни. Частоту обнаружения различных вирусов оценивали в процентах к числу исследованных проб за каждые 4 к.н. с последующим расчетом средней арифметической за весь анализируемый период. Аналогичным образом обработаны данные по числу случаев ОРИ, ВП и Σ ОРИ. На заключительном этапе данные по заболеваемости и результаты вирусологического мониторинга сопоставлены по эпидемическим сезонам с выделением двух периодов: последние 16 недель текущего года («осенне-зимний подъем») и первые 16 недель следующего года («зимне-весенний подъем»).

Статистическая обработка включала расчет темпов прироста, доверительных интервалов (95% ДИ), коэффициента корреляции Спирмена и критерия хи-квадрат (χ^2).

Результаты и обсуждение

Анализ заболеваемости по календарным годам

По данным Роспотребнадзора, три года до начала эпидемии COVID-19 характеризовались

постепенным ростом заболеваемости ОРИ и ВП. В 2019 г. зарегистрирована максимальная инцидентность ОРИ верхних дыхательных путей и Σ ОРИ среди совокупного населения (табл. 1). В 2020 г., после начала распространения SARS-CoV-2, число случаев ОРИ сократилось на 25,7%, Σ ОРИ – на 22,8% (примерно на 160 тыс. случаев), но число случаев ВП увеличилось на 83,2% ($p < 0,001$). Динамика заболеваемости в разных возрастных группах значительно различалась. При сравнении 2019 г. и 2020 г. отмечен прирост инцидентности ВП (+165,1%) и ОРИ (+18,9%) среди взрослых и одновременное снижение показателя среди детей (41,3% и 39,4% соответственно). Таким образом, резко изменилась возрастная структура заболеваемости. Так, например, доля детей в структуре заболеваемости ВП сократилась с 39,4% до 12,6% ($p < 0,001$), а доля взрослых возросла с 60,6% до 87,3% ($p < 0,001$). В 2019 г. отмечена самая высокая за последние годы заболеваемость гриппом. В 2020 г. COVID-19 в форме 2 отдельной строкой не учитывался, и случаи этой инфекции добавлялись либо к ВП, либо к ОРИ.

По данным регионального Минздрава (форма 12), в 2020 г. зарегистрировано 76 025 случаев COVID-19 (3179,4 на 100 тыс. населения), что составило 7% от Σ ОРИ верхних и нижних дыхательных путей. В сравнении с 2019 г. общее число

Таблица 1. Динамика заболеваемости внебольничными пневмониями, ОРИ и гриппом в Иркутской области по годам и возрастным группам (по данным Роспотребнадзора)
Table 1. Dynamics of the incidence of community-acquired pneumonia, acute respiratory infections (ARIs) and influenza in the Irkutsk region by years and age groups (according to Rospotrebnadzor)

Болезни Diseases	Возрастные группы Age groups	Инцидентность по годам, на 10 тыс. (в скобках 95%ДИ) Incidence by year, per 100 ths (95% CI in brackets)			
		2017	2018	2019	2020
Внебольничные пневмонии community-acquired pneumonia	до 17 лет up to 17 years old	793 (770–816)	909 (897–921)	1282 (1267–1297)	752 (741–763)
	Взрослые adults	403 (394–412)	475 (470–480)	628 (622–634)	1665 (1655–1675)
ОРИ acute respiratory infections	до 17 лет up to 17 years old	82 040 (81939–82141)	73 234 (73 175–73 293)	89 741 (89 701–89 781)	54 356 (54 290–54 422)
	Взрослые adults	6819 (6783–6855)	5764 (5747–5781)	9057 (9036–9078)	10 768 (10 746–10 790)
Грипп influenza	до 17 лет up to 17 years old	140 (130–150)	67(63–71)	286 (279–293)	163 (158–168)
	взрослые adults	24 (22–26)	10 (9–11)	41 (40–42)	26 (25–27)
Всего (Σ ОРИ) Total (Σ ARIs)	до 17 лет up to 17 years old	82 965 (82 861–83 069)	70786 (70670–70902)	88 515 (88 434–88 596)	53 829 (53 703–53 957)
	Взрослые adults	7245 (7208–7282)	5982 (5948–6016)	9204 (9163–9245)	11 984 (11 938–120 131)
	Всего Total	24 785 (24 730–24 840)	21 190 (21139–21 241)	27 996 (27 941–28 051)	22 087 (22035–22 139)

Примечание: выделены ячейки с максимальной инцидентностью за анализируемый период.
 Note: the cells with the maximum incidence for the analyzed period are highlighted.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

случаев ОРВИ возросло на 4,1%. По данным Центра гигиены и эпидемиологии в Иркутской области, отмечено значительное увеличение доли взрослых в структуре заболеваемости (рис. 1).

Анализ сезонной динамики заболеваемости

Сезонные колебания заболеваемости ОРВИ и ВП проанализированы по оперативным данным Управления Роспотребнадзора по Иркутской области. Нарастание числа случаев, как обычно, наблюдалось с сентября–октября с максимумом во второй половине зимы и снижением, начиная с апреля–мая. На графиках хорошо заметно

сходство сезонной динамики заболеваемости ОРВИ и пневмонией на протяжении ряда лет с резкой диспропорцией в конце 2020 г. (рис. 2, 3). Коэффициенты корреляции числа случаев по к.н. 2017–2019 гг. варьировались от 0,73 до 0,84 ($p < 0,001$), но в 2020 г. корреляционная связь менее выражена ($r = 0,60$, $p < 0,001$).

По осенне-зимним эпидемическим сезонам число зарегистрированных случаев ОРВИ и ВП также увеличивалось до начала распространения COVID-19 (табл. 2). Прирост Σ ОРВИ в эпидемический сезон 2019–2020 гг. составил 3,4%, следовательно, снижение этого показателя в 2020 г. произошло

Рисунок 1. Изменение числа и доли (%) случаев Σ ОРВИ верхних и нижних дыхательных путей среди взрослых (18 лет и старше) и детей (0 – 17 лет) до и после начала регистрации COVID-19 по данным различных статистических форм

Figure 1. Change in the number and proportion (%) of cases of Σ ARIs of the upper and lower respiratory tract among adults (18 years and over) and children (0 – 17 years) before and after the start of COVID-19 registration according to various statistical forms

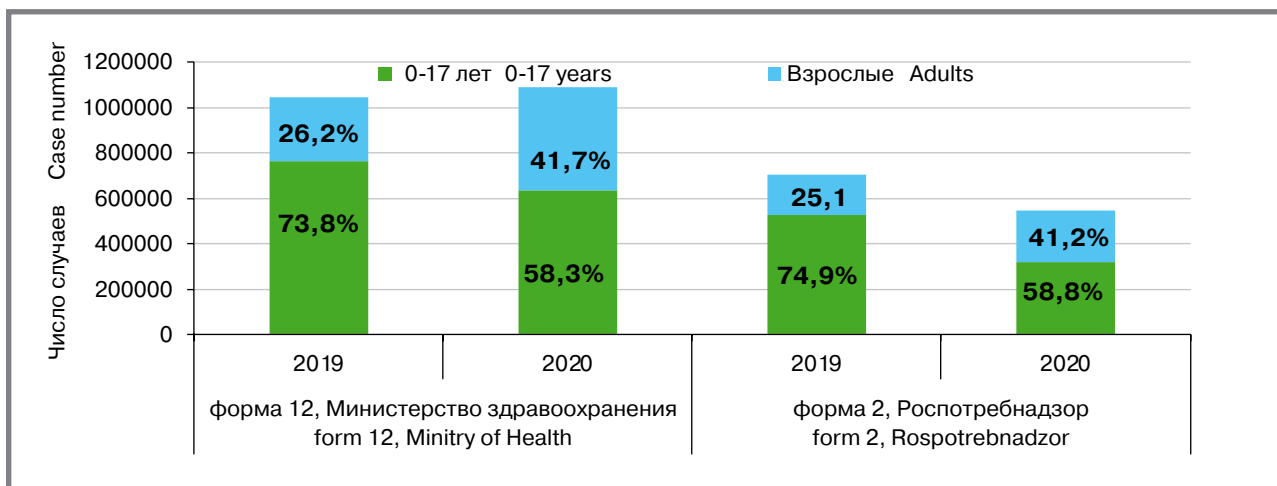


Рисунок 2. Сезонные колебания числа случаев внебольничной пневмонии в Иркутской области в 2017–2020 гг. (по периодам в 4 недели; стрелкой указано начало выявления COVID-19)

Figure 2. Seasonal fluctuations in the number of cases of community-acquired pneumonia in the Irkutsk region in 2017–2020 (by periods of 4 weeks; the arrow indicates the start of COVID-19)

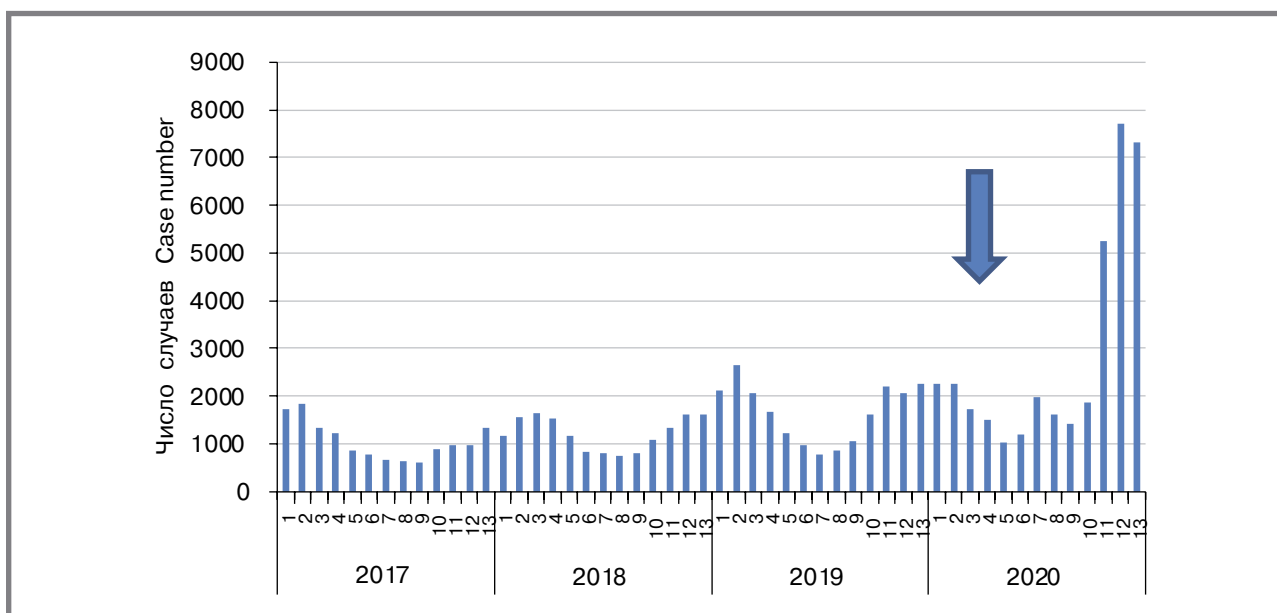
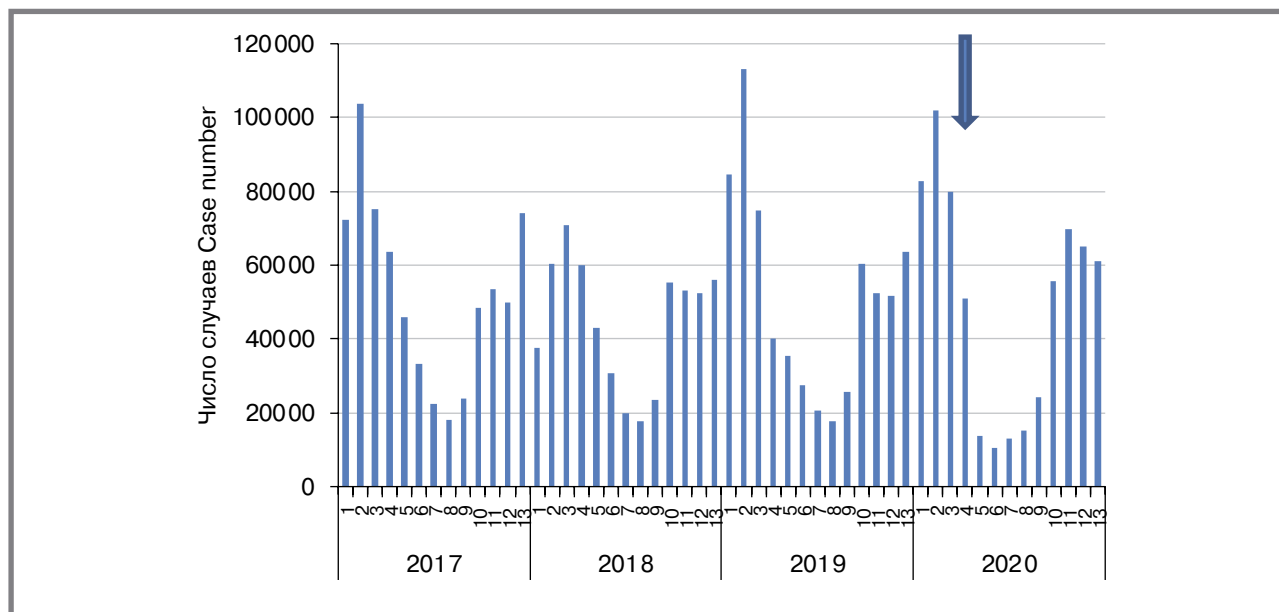


Рисунок 3. Сезонные колебания числа случаев ОРВИ верхних дыхательных путей в Иркутской области в 2017–2020 гг. (по периодам в 4 недели; стрелкой указано начало выявления COVID-19)
Figure 3. Seasonal fluctuations in the number of cases of ARIs of upper respiratory tract in the Irkutsk region in 2017–2020 (by periods of 4 weeks; the arrow indicates the start of COVID-19)



за счет второй половины года. Более показательным оказался анализ по периодам в 16 недель в начале и конце каждого эпидемического сезона. В результате удалось продемонстрировать экстремально высокий прирост числа случаев ВП при одновременном снижении ОРВИ в конце 2020 г. В начале этого года наблюдались противоположные тенденции. Значимый прирост ОРВИ и ВП отмечался также в начале 2019 г. (табл. 2).

В среднем до начала эпидемии COVID-19 доля ВП в Σ ОРВИ по «половинкам» осенне-зимнего эпидемического сезона составляла 2,62% (95% ДИ 2,56 – 2,68). Превышение среднего значения отмечено трижды: в конце 2020 г. во время активного распространения COVID-19; в начале 2019 г. во время сезонной активизации гриппа и в осенне-зимний период 2019 г. (см. табл. 2). В последнем случае затяжной подъем заболеваемости ОРВИ начался необычно рано, и этиология не была установлена (рис. 2, 3).

Число случаев ВП среди населения от 18 лет и старше резко возросло в последнем квартале 2020 г., но взрослые стали численно преобладать среди заболевших уже в феврале 2020 г. До этого в первые месяцы зимы 2019 – 2020 г., рост заболеваемости ОРВИ происходил за счет детей и подростков (рис. 4). Таким образом, структура заболеваемости ОРВИ по возрастным группам резко изменилась после начала эпидемии.

Результаты этиологического мониторинга

Различия в частоте положительных проб при исследовании на респираторные вирусы по годам в большинстве случаев статистически не значимы, но обращает на себя внимание увеличение

активности циркуляции коронавируса человека (hCovs) за последние два года, в сравнении с 2017 и 2018 гг. (табл. 3). Сезонное распределение результатов этиологического мониторинга проанализировано выборочно. Наиболее значительное увеличение числа положительных находок hCovs наблюдалось в начале 2019 г. В 2020 г. hCovs определялись в пробах с частотой от 2,1 до 6,1% в месяц до лабораторного подтверждения первых случаев COVID-19 в Иркутской области в конце марта. В предшествовавшие два года частота положительных результатов лишь в отдельные месяцы превышала средний уровень (рис. 5). Исследования на hCovs не проводились с апреля 2020 г., так как все ресурсы были направлены на выявление нового коронавируса. Частота положительных результатов на SARS-CoV-2 в 2020 г., по данным лаборатории регионального Центра гигиены и эпидемиологии, составила 17,6%. За последние 16 недель 2020 г., при исследовании 145 проб обнаруживались только SARS-CoV-2 и риновирусы.

Оживление циркуляции вирусов гриппа наблюдалось в начале каждого года, но в первые месяцы 2019 г. процент положительных проб значительно увеличился, что согласуется со статистикой заболеваемости. В аналогичный период 2020 г. вирусы гриппа выявлялись намного реже (рис. 6).

Риновирусы обнаруживались чаще, чем другие респираторные вирусы, с увеличением частоты положительных находок в конце лета и осенью. Меньше всего положительных проб регистрировали в конце зимы – начале весны. Осенью и до конца 2020 г., уже после начала эпидемии COVID-19, риновирусы обнаруживались в пробах с частотой выше среднего уровня (рис. 7).

Таблица 2. Заболеваемость ОРВИ, внебольничными пневмониями (ВП) и частота обнаружения некоторых респираторных вирусов в биоматериале от больных ОРВИ по эпидемическим сезонам (2017–2020 гг.)
Table 2. The incidence of acute respiratory infections (ARIs), community-acquired pneumonia (CAP) and the frequency of detection of certain respiratory viruses in biomaterial from patients with acute respiratory infections by epidemic seasons (2017–2020)

Эпидемические сезоны Epidemic seasons	Всего случаев ОРЗ и ВП за сезон Total cases per season	Календарные недели, годы Calendar weeks, years	Число случаев (в скобках темп прироста,%) Calendar weeks, years (growth rate in brackets,%)			Доля ВП в столбце «все-го» (%; 95% ДИ) Share of CAP in the «total» column (%; 95% CI)	Частота положительных проб на вирусы (%; 95% ДИ) Virus positive rate (%; 95% CI)			
			ОРВИ ORIs	ВП CAP	Всего Total		корона-вирусы corona-viruses	вирусы гриппа viruses influenza	адено-вирусы adeno-viruses	рино-вирусы rhino-viruses
2017–2018	464 964	37–53, 2017	225 970	4166	230 136	1,81 (1,79–1,83)	0,2 (0,1–0,3)	0	1,3 (1,0–1,6)	17,0 (13,6–20,4)
		1–16, 2018	228 934 (+1,3)	5894 (+41,5)	234 828 (+2,0)	2,51 (2,49–2,53)	0,8 (0,76–0,84)	3,4 (3,0–3,8)	0,2 (0,16–0,24)	5,0 (4,6–5,4)
2018–2019	502 813	37–52, 2018	216 957 (-5,2)	5615 (-4,7)	222 572 (-5,2)	2,52 (2,50–2,54)	0,51 (0,47–0,55)	0,17 (0,14–0,20)	0,86 (0,83–0,89)	19,0 (15,8–22,2)
		1–16, 2019	272 307 (+25,5)	7934 (+41,3)	280 241 (+25,9)	2,83 (2,81–2,85)	5,2 (4,8–5,6)	33,7 (30,2–37,2)	0,57 (0,53–0,61)	8,5 (8,2–8,8)
2019–2020	520 118	37–52, 2019	228 369 (-16,1)	8129 (+2,5)	236 498 (-15,6)	3,44 (3,42–3,46)	0,85 (0,83–0,87)	0,48 (0,45–0,51)	1,6 (1,3–1,9)	13,9 (11,5–16,3)
		1–16, 2020	276 205 (+20,9)	7415 (-8,8)	283 620 (+19,1)	2,61 (2,59–2,63)	3,7 (3,2–4,2)	3,7 (3,2–4,2)	0,3 (0,2–0,4)	6,4 (5,9–6,9)
Эпидемия COVID-19 Epidemic COVID-19		37–52, 2020	251 909 (-8,8)	22 141 (+198,6)	274 050 (-3,4)	8,08 (8,07–8,09)	0*	0	0	20 (13,5–26,5)

Примечание: выделены по три первых ранговых места в столбцах; *нет положительных результатов на hCoV; частота обнаружения SARS-CoV-2 – 17,6%
 Note: the first three ranking places are highlighted in the columns; *no positive results on hCoV; SARS-CoV-2 detection rate – 17.6%

Периоды с более высокой заболеваемостью ОРВИ в 2019–2020 гг. совпадают с увеличением частоты положительных проб на вирусы гриппа и hCovs при визуальной оценке таблицы сопряженности (см. табл. 2). Последние 16 недель 2020 г. не включены в статистическую обработку из-за отсутствия равноценных данных вирусологического мониторинга (исследовано проб в 3–5 раз меньше обычного). Значимое соответствие между частотой обнаружения отдельных вирусов и долей ВП в сумме всех ОРВИ установлено только для вирусов гриппа ($\chi^2 = 26,2$, $p < 0,01$). Для остальных вирусов связь статически не достоверна ($p > 0,05$), но более выражена для hCovs ($\chi^2 = 8,7$), чем для аденовирусов ($\chi^2 = 1,5$) и риновирусов ($\chi^2 = 3,8$) при критическом значении $\chi^2 = 11,7$ при $p < 0,05$. Степень соответствия при включении в анализ

одновременно вирусов гриппа и hCovs повысилась ($\chi^2 = 30,4$, $p < 0,01$).

Одной из основных целей внедрения в практику мониторинга гриппа, ОРВИ и пневмоний было прогнозирование и своевременное выявление новых патогенов, представляющих эпидемическую опасность. Рутинный и сигнальный мониторинг проводился в масштабах всей страны сетью опорных баз и НИИ [24,25]. В данном исследовании представлен ретроспективный анализ мониторинга в регионе с интенсивными трансграничными перемещениями. В январе – феврале 2020 г. Иркутскую область посетил более 36 тыс. туристов из Китая, в последний год перед началом пандемии COVID-19 число иностранных туристов увеличилось до 1,6 млн, из них 60% составляли граждане Китая [26].

Рисунок 4. Динамика случаев ВП среди детей и взрослых в Иркутской области в 2019 – 2020 гг. (по периодам в 4 недели). Стрелкой показано время выявления первых случаев COVID-19

Figure 4. Dynamics CAP cases among children and adults in the Irkutsk region in 2019 – 2020 (for periods of 4 weeks). The arrow shows the time when the first cases of COVID-19 were detected.

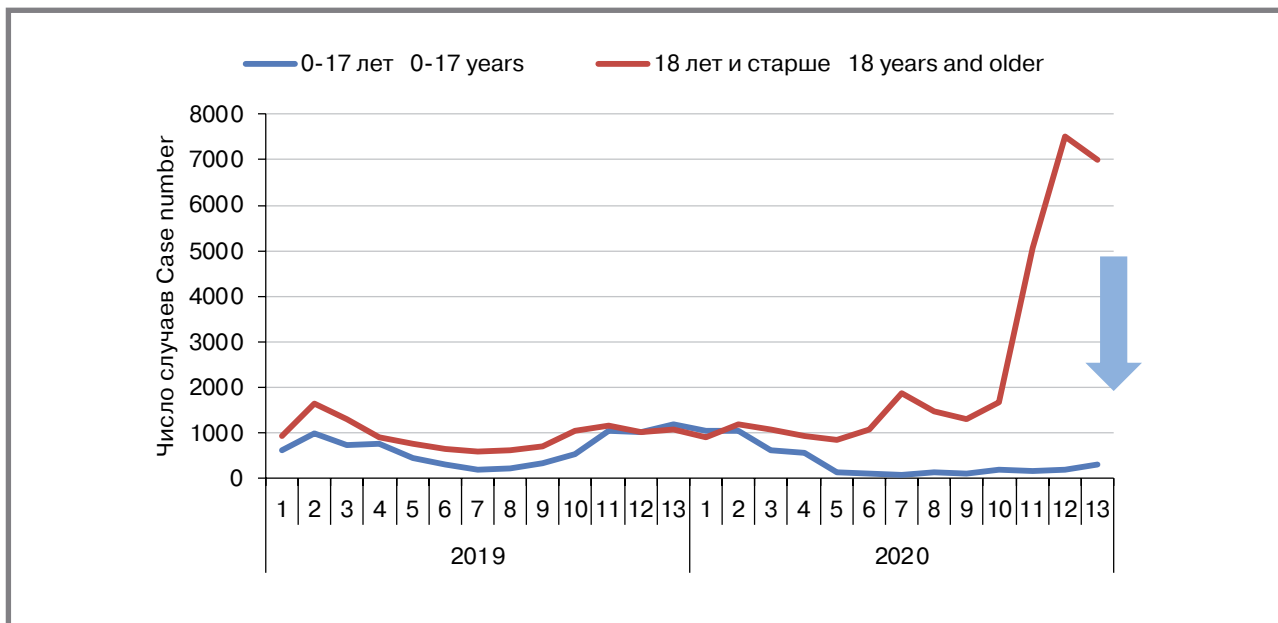


Таблица 3. Результаты выявления респираторных вирусов в Иркутской области в 2017 – 2020 гг.
Table 3. Results of respiratory viruses detection in the Irkutsk region in 2017-2020

Вирусы Viruses	Частота положительных проб по годам в % (в скобках 95% ДИ) The frequency of positive samples by years in % (in brackets 95% CI)			
	2017	2018	2019	2020
Вирусы гриппа (Influenza virus A, Influenza virus B)	5,0 (4,2 – 5,8)	1,4 (1,0 – 1,8)	4,5 (3,9 – 5,1)	4,0 (3,1 – 4,9)
Вирусы парагриппа (1,2,3,4 типы) (human Parainfluenza virus-1-4-Piv)	0,7 (0,5 – 0,9)	0,6 (0,4 – 0,8)	0,8 (0,6 – 1,0)	0,7 (0,4 – 1,0)
Респираторно-синцитиальный вирус (human Respiratory Syncytial virus-hRSv)	10,8 (9,0 – 12,6)	6,6 (5,3 – 7,9)	5,8 (4,7 – 6,9)	7,6 (5,7 – 9,5)
Аденовирусы групп В,С и Е (human Adenovirus-hAdv)	0,9 (0,4 – 1,3)	0,4 (0,1 – 0,7)	0,5 (0,2 – 0,8)	0,3 (0 – 0,7)
Коронавирусы OC43, E229, NL63, HKU1 (human Coronavirus-hCov)	0,7 (0,3 – 1,1)	0,9 (0,4 – 1,3)	2,3 (1,6 – 3,0)	2,1 (1,2 – 3,0)
Метапневмовирусы (human Metapneumovirus-hMpv)	0,8 (0,3 – 1,3)	0,1 (0 – 0,3)	0,9 (0,5 – 1,3)	0,3 (0 – 0,7)
Риновирусы (human Rhinovirus-hRv)	14,0 (12,1 – 15,9)	14,9 (13,1 – 16,7)	13,2 (11,7-14,7)	17,1 (14,4 – 19,7)
Бокавирус (human Bocavirus-hBov)	0,3 (0 – 0,6)	1,3 (0,7 – 1,9)	1,3 (0,8-1,8)	1,5 (0,7 – 2,3)

Примечание: выделены максимальные показатели в строках
Notes: The maximum indicators in the rows are highlighted

Особое внимание уделено ВП, как наиболее тяжелой клинической форме ОРВИ.

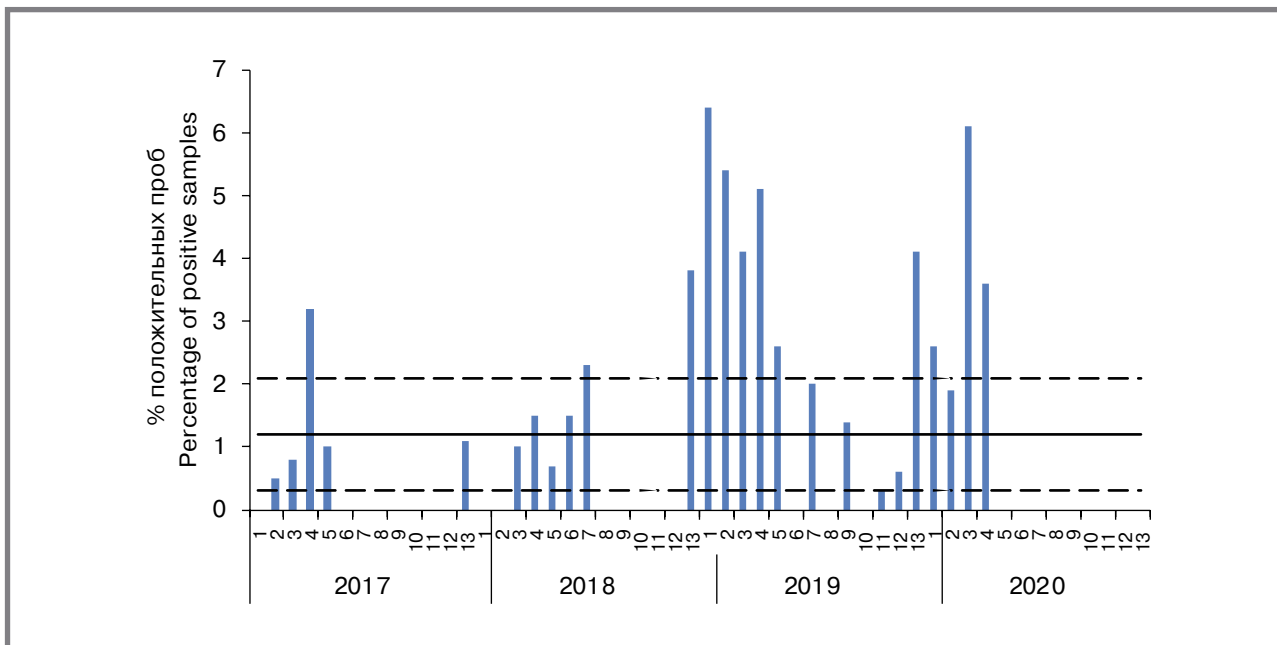
Прототипом исследования послужил комплексный анализ заболеваемости ОРВИ и результатов этиологического мониторинга для характеристики эпидемий гриппа в РФ в 2017 – 2018 гг. [27]. В работе использовали группировку данных еженедельного мониторинга по периодам в 4 и 16 недель, что позволило улучшить наглядность

графических материалов и возможности статистической обработки.

В 2020 г. в условиях кризисной эпидемической ситуации возникли межведомственные затруднения в передаче информации, в результате чего в статистических формах Минздрава зарегистрировано почти в два раза больше случаев ОРВИ верхних и нижних дыхательных путей, чем в отчетах Роспотребнадзора и его структурных

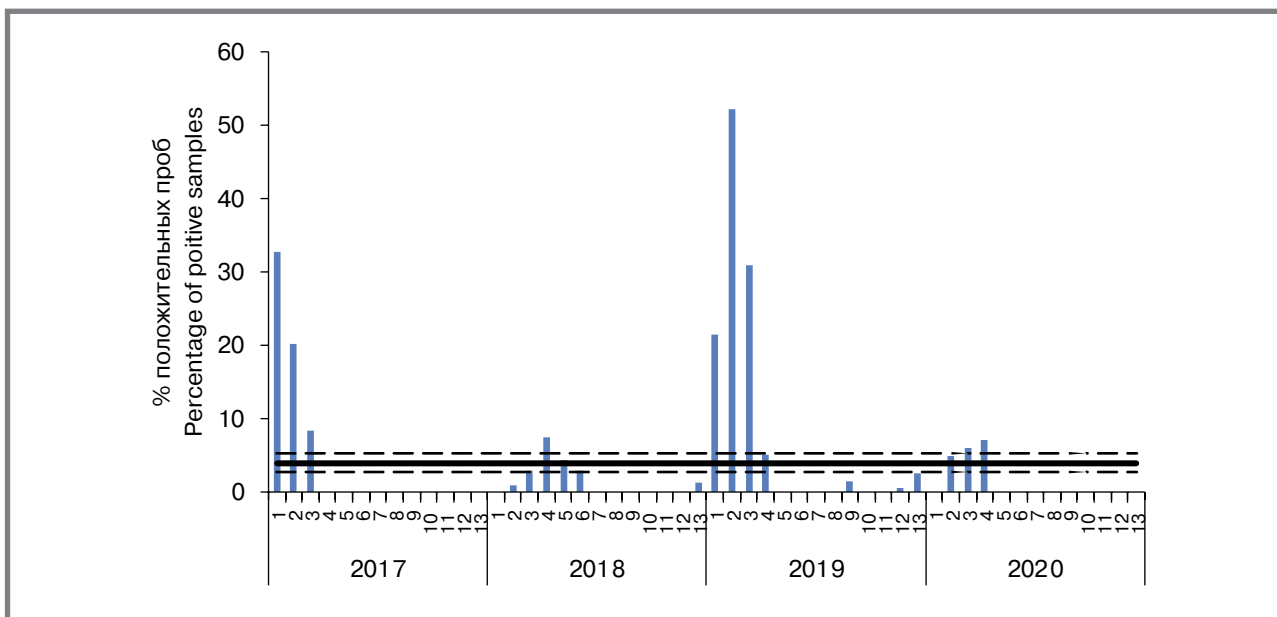
Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Рисунок 5. Процент положительных проб на коронавирусы человека (hCov) по периодам в 4 недели в 2017–2020 гг.
Figure 5. Percentage of positive samples for human coronaviruses (hCov) by 4-week periods for 2017 – 2020.



Примечание: среднее арифметическое – 1,2% (0,3 – 2,1), в скобках и пунктиром указаны 95% ДИ.
 Note: the mean value is 1.2% (0.3 – 2.1), CI 95% are indicated in brackets and dotted lines.

Рисунок 6. Процент положительных проб на вирусы гриппа по периодам в 4 недели за 2017 – 2020 гг.
Figure 6. Percentage of positive samples influenza virus by 4-week period, 2017 – 2020.



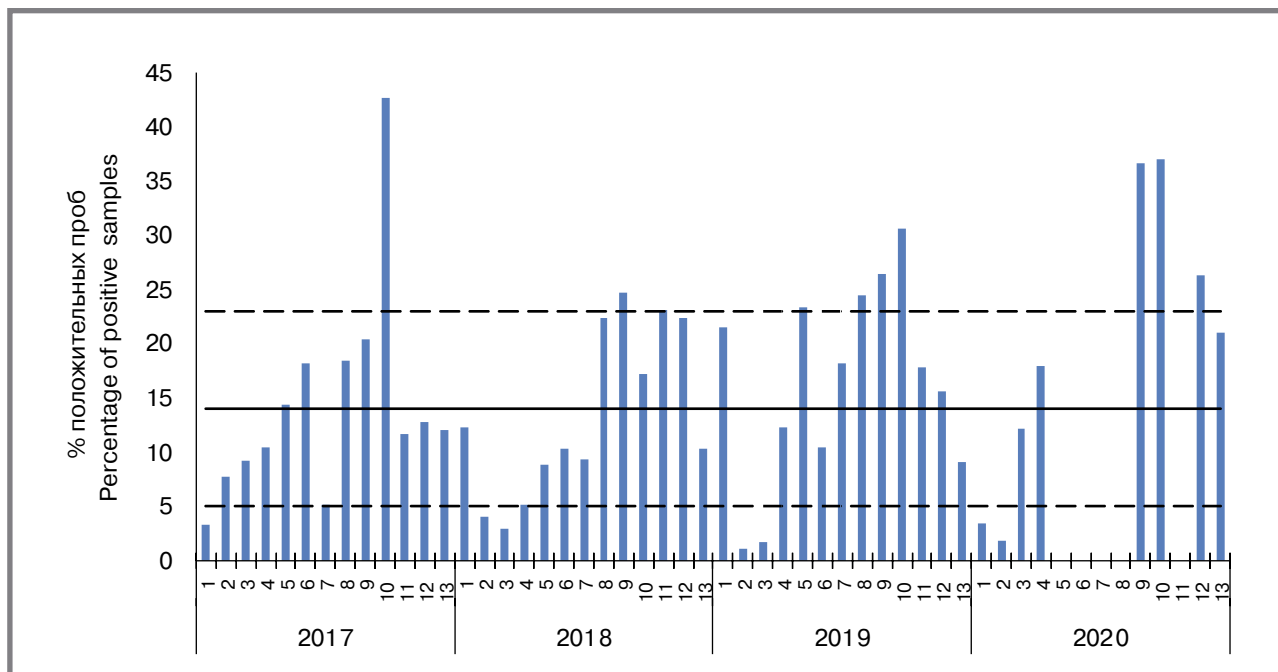
Примечание: среднее значение – 4% (2,7 – 5,3), в скобках и пунктиром указаны 95% ДИ.
 Note: the mean value is 4% (2.7 – 5.3), 95% CI are indicated in brackets and dotted lines

подразделений. До начала пандемии COVID-19 показатели разных ведомств в регионе совпадали на 88% [28]. Имеются также различия в перечне нозологий, подлежащих учету. Несмотря на эти расхождения, очевидно, что существенного роста заболеваемости Σ ОРИ в результате распространения COVID-19 в регионе не зарегистрировано. Это означает, что другие ОРИ

верхних дыхательных путей стали регистрироваться реже, чем до эпидемии.

Распределение заболеваемости во времени и по возрастным группам анализировали по оперативным формам Роспотребнадзора, которые разработаны более детально. Сезонная динамика заболеваемости ОРИ в 2020 г. в общих чертах осталась прежней. Первые случаи COVID-19 выявлены

Рисунок 7. Процент положительных проб на риновирусы по периодам в 4 недели за 2017 – 2020 гг.
Figure 7. Percentage of positive samples for rhinoviruses by periods of 4 weeks for 2017 – 2020.



Примечание: среднее значение – 14% (5 – 23), в скобках и пунктиром указаны 95% ДИ.
 Note: the mean value is 14% (5 – 23), 95% CI are indicated in brackets and dotted lines

на фоне сезонного снижения заболеваемости ОРИ что частично объясняет низкие темпы распространения новой коронавирусной инфекции на этом отрезке времени. Обращает на себя внимание необычно низкий уровень заболеваемости ОРЗ верхних дыхательных путей летом 2020 г., связанный, по-видимому, с введением масочного режима и ограничительных мероприятий. Сезонный подъем ОРИ, как обычно, стартовал с осени, но отличался значительным ростом заболеваемости ВП в последние месяцы года (см. рис. 2, 3).

Существующая система сбора данных позволила зафиксировать качественные изменения в распространении ОРИ и ВП в первом «ковидном» году. Известно, что прирост заболеваемости тяжелыми острыми респираторными инфекциями (ТОРИ) считается важным сигнальным признаком ухудшения эпидемиологической ситуации [24,25]. За последние 16 недель 2020 г. отмечено увеличение доли ВП в Σ ОРИ среди совокупного населения до 8,08%, что совпало со «второй волной» новой коронавирусной инфекции в Иркутской области [22]. Ретроспективно выявлено еще два периода статистически значимого увеличения доли ВП в структуре ОРИ (см. табл. 2). В начале 2019 г. это произошло во время подъема заболеваемости гриппом, а в конце этого же года этиологический агент, ответственный за ТОРИ, точно установить не удалось.

Другой сигнальный признак изменения эпидемиологической ситуации – деформация возрастной структуры заболеваемости ОРИ [25]. В 2020 г. случаи ВП среди взрослых в Иркутской

области стали регистрироваться чаще, чем среди детей, и их число достигло максимума в конце года. Соотношение показателей заболеваемости ОРИ верхних дыхательных путей также изменилось в пользу взрослых, хотя и в меньшей степени (см. табл. 1, рис. 4). При этом ситуация в конце 2019 г. и в начале 2020 г. качественно различалась. В последние месяцы 2019 г. отмечено увеличение доли ВП в структуре ОРИ, преимущественно за счет взрослых, а в I квартале 2020 г. наблюдался подъем ОРИ верхних дыхательных путей, преимущественно среди детей и подростков.

К сожалению, результаты этиологического мониторинга не позволяют сделать однозначных выводов о доминирующем возбудителе ОРИ в осенне-зимний сезон 2019 – 2020 гг. Имеется возможность исключить грипп, активизация которого отмечена годом раньше. Повышенная активность hCovs зарегистрирована в начале 2019 г. и прослеживалась до начала эпидемии COVID-19. Участие hCovs в формировании сезонной заболеваемости ОРИ давно известно. По результатам исследований, выполненных в Китае в 2012 г., различные hCovs (чаще всего – 229E и HKU1) обнаруживались с частотой до 16% у пациентов ОРИ, при этом у 35% из них отмечена коинфекция с вирусом гриппа и риновирусами [29]. По данным мониторинга ОРВИ, в РФ в эпидемический по гриппу сезон 2017–2018 гг. частота положительных проб на hCovs составила 1,6% [27]. Величина этого показателя в разных регионах и во времени может заметно различаться. Например, в Санкт-Петербурге в эпидемический сезон 2018–2019 гг.

hCovs обнаруживались в среднем в 6% проб [2]. Известно, что hCovs способны индуцировать специфический иммунный ответ в отношении нового коронавируса [16,18,19]. Группоспецифические антитела и Т-клетки, реагирующие с SARS-CoV2, обнаружены в пробах крови и материнского молока, собранных до начала пандемии в разных регионах мира [16,17,19]. Таким образом, активная циркуляция hCovs в Иркутской области в предшествующие два года могла способствовать замедлению распространения в области новой коронавирусной инфекции в начале эпидемии.

Прямые подтверждения циркуляции SARS-CoV2 в Иркутской области ранее 27 марта отсутствуют, но доля взрослых в возрастной структуре ВП начала увеличиваться с февраля 2020 г. (см. рис. 4). В это время первые случаи COVID-19 уже были выявлены в других регионах Сибири [20,21]. Не исключено, что спорадические заболевания новой коронавирусной инфекции в Иркутской области могли иметь место до первых положительных тестов на SARS-CoV-2. Такое предположение не противоречит данным о постепенном нарастании количества позитивных тестов на SARS-CoV-2 и антитела к нему, начиная с низких значений [21,22]. С другой стороны, подъем заболеваемости ОПИ и ВП в Иркутской области в середине зимы 2019 – 2020 гг., по-видимому, не был связан с COVID-19, судя по степени вовлечения детского населения и доле ВП в структуре ОПИ на пике эпидемического сезона 2019–2020 гг. (см. рис. 4). Таким образом, предположение о возможном распространении в Иркутской области SARS-CoV-2 до 2020 г. не подтверждается при эпидемиологическом анализе заболеваемости.

Риновирусы выявлялись в 2020 г. у пациентов с ОПИ, как и в предшествующие годы. На протяжении нескольких лет прослеживалась сходная сезонная динамика со снижением активности циркуляции риновирусов в феврале–марте, когда заболеваемость ОПИ сохранялась на высоком уровне (см. рис. 7). Предполагалось, что снижение частоты положительных проб на риновирусы в периоды активизации сезонного гриппа обусловлено конкурентными отношениями этих возбудителей [27]. Конкуренция SARS-CoV-2 с риновирусами, по-видимому, не имеет существенного значения, так

как в конце 2020 г. на фоне эпидемического распространения нового коронавируса в Иркутской области риновирусы обнаруживались даже чаще, чем в аналогичный период 2019 г. Коинфекция SARS-CoV-2 и риновирусов продемонстрирована в ряде исследований [10,11,14].

Ограничения в интерпретации полученных результатов возможны из-за изменения обращаемости населения за медицинской помощью и корректировки системы диагностики и регистрации ОПИ в начальный период эпидемии новой коронавирусной инфекции. Это могло отразиться на статистике заболеваемости в 2020 г. Однако наблюдаемые изменения возрастной структуры и соотношения клинических форм ОПИ в 2020 г. согласуются с накопленными научными данными о COVID-19. Кроме того, с середины 2020 г., в связи с организацией массового тестирования на новую коронавирусную инфекцию, на несколько месяцев нарушилась привычная система этиологического мониторинга ОРВИ, что не позволило полноценно использовать данные за последний квартал этого года. Возможно, именно с этим связаны сравнительно низкие показатели выявления большинства вирусов в 2020 г.

Заключение

В 2020 г. число зарегистрированных случаев COVID-19 не превышало 10% от \sum ОПИ. Несмотря на это, показатели заболеваемости ОПИ качественно изменились. Возросли инцидентность и доля ВП в структуре заболеваемости ОПИ совокупного населения. ВП и ОПИ верхних дыхательных путей стали чаще регистрироваться среди взрослых. Менее выраженные подъемы заболеваемости ВП зарегистрированы в начале 2019 г. (в связи с гриппом) и в конце этого же года (этиология не установлена).

Вирусологический мониторинг выявил повышение активности hCovs с начала 2019 г. Предполагается, что это могло способствовать медленному распространению SARS-CoV-2 в начале эпидемии. Эпидемиологический анализ результатов мониторинга не подтверждает гипотезу о возможном распространении в Иркутской области SARS-CoV-2 ранее 2020 г. Результаты исследования предлагается использовать для дальнейшего совершенствования мониторинга ОПИ.

Литература

1. Салтыкова Т. С., Жигарловский Б. А., Иваненко А. В. и др. Эпидемиологическая характеристика острых респираторных вирусных инфекций и гриппа на территории Российской Федерации и г. Москвы. *Журнал инфектологии*. 2019. Т. 11, № 2. С. 124–132.
2. Гужов Д. А., Еллаева Е. А., Егорова М. А. и др. Эпидемиологические и клинические характеристики острых респираторных инфекций в Санкт-Петербурге в эпидемические сезоны 2017–2018 гг. и 2018–2019 гг. *Журнал инфектологии*. 2020. Т. 12, № 4. С. 65–71.
3. Салтыкова Т. С., Жигарловский Б. А., Брико Н. И. и др. Эпидемиологические параллели внебольничных пневмоний, гриппа и ОРВИ в г. Москве. *Туберкулез и болезни легких*. 2020. Т. 98, № 3. С. 6–12.
4. Кутырев В. В., Попова А. Ю., Смоленский В. Ю. и др. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 2: особенности течения эпидемического процесса COVID-19 во взаимосвязи с проводимыми противоэпидемическими мероприятиями в мире и Российской Федерации. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020. № 2. С. 6–12.
5. Даты, цифры, события: Хроника COVID-19 в 2020 году. Доступно на: https://tsargrad.tv/news/daty-cifry-sobytya-hronika-covid-19-v-2020-godu_310936 Ссылка активна на 23.12.2021.
6. Chotpitayasunondh T., Fischer T.K., Heraud J.M., et al. Influenza and COVID-19: What does co-existence mean? *Influenza Other Respir Viruses*. 2021. Vol. 15. № 3. P. 407–412.
7. Шарин В. В., Ковалишена О. В. Новая эра в эволюции инфекционной патологии // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. Актуальные вопросы. 2018. №. 4. С. 6–16.

8. Шкарин В. В., Ковалишена О. В., Чанышева П. Ф. и др. Клинико-эпидемиологические особенности новых полиэтиологических вирусных инфекций. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018;17(4):4–12.
9. Яковлев А. А., Раков А. В., Поздеева Е. С. Значение межвидовых и внутривидовых взаимодействий микроорганизмов как суборганизменного уровня в иерархии эпидемиологического процесса. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2020. № 25. С. 118–130.
10. Молочков А. В., Каратеев Д. Е., Огнева Е. Ю. и др. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области. *Альманах клинической медицины*. 2020. Т. 48, № 1. С. 1–10.
11. Zhu X., Ge Y., Wu T., et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res*. 2020 Aug; 285. e198005.
12. Cheng Y., Ma J., Wang H., et al. Co-infection of influenza A virus and SARS-CoV-2: A retrospective cohort study. *J Med Virol*. 2021. Vol. 93. № 5. P. 2947–2954.
13. Lai C.C., Wang C.Y., Hsueh P.R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020. Vol. 53. № 4. P. 505–512.
14. Boschiero M.N., Duarte A., Palamim C.V.C., et al. Frequency of respiratory pathogens other than SARS-CoV-2 detected during COVID-19 testing. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021 Vol. 102. № 2. P.:115576.
15. Reche P.A. Potential cross-reactive immunity to SARS-CoV-2 from common human pathogens and vaccines. *Front Immunol*. 2020. Vol. 6. № 11. e586984.
16. Egwang T.G., Owalla T.J., Okurut E., et al. Differential pre-pandemic breast milk IgA reactivity against SARS-CoV-2 and circulating human coronaviruses in Ugandan and American mothers // *Int J Infect Dis*. 2021. Vol. 112. P. 165–172.
17. Ravindran R., McReynolds C., Yang J., et al. Immune response dynamics in COVID-19 patients to SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *PLoS One*. 2021. Vol. 16. № 7. e0254367.
18. Mateus J., Grifoni A., Tarke A., et al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science*. 2020. Vol. 370. № 6512. P. 89–94.
19. Lee C.H., Pinho M.P., Buckley P.R., et al. Potential CD8+ T cell cross-reactivity against SARS-CoV-2 conferred by other coronavirus strains. *Front Immunol*. 2020. Vol. 11. e579480.
20. Попова А. Ю., Ежлова Е. Б., Мельникова А. А. и др. Опыт исследования серопревалентности к вирусу SARS-CoV-2 населения Иркутской области в период вспышки COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020. № 3. С. 106–113.
21. Балахонов С. В., Чеснокова М. В., Пережогин А. Н. и др. Эпидемиологическая ситуация по COVID-19 в Иркутской области и прогноз ее распространения. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020. № 4. С. 34–40.
22. Балахонов С. В., Дубровина В. И., Пятидесятникова А. Б. и др. Динамика изменений популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у жителей Иркутской области в условиях пандемии COVID-19. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(2): 12–17.
23. Кравченко Н. А., Гаврилова Т. А., Хакимова М. И. и др. Опыт сравнительного анализа заболеваемости пневмониями и острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей после внедрения системы эпидемиологического мониторинга пневмоний. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(1):96–104.
24. Онищенко Г. Г., Ежлова Е. Б., Демина Ю. В. Эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями как одно из направлений биологической безопасности. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2013. № 4. С. 24–27.
25. Соминина А. А., Смородинова Е. А., Столяров К. А. и др. Совершенствование системы надзора за гриппом в Российской Федерации: основные результаты сигнального надзора за гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017;16(1):7–15.
26. Проект: Россия-Китай. Доступно на: <https://ria.ru/20190320/1551946864.html>. Ссылка активна на 01.02.2022 г.
27. Соминина А. А., Даниленко Д. М., Комиссаров А. Б. и др. Результаты молекулярной детекции и характеристика вирусов гриппа и других возбудителей респираторных инфекций в России, сезон 2017–2018 гг. *Инфекция и иммунитет*. 2018. Т. 8, № 4. С. 473–488.
28. Кравченко Н. А., Гаврилова Т. А., Васильева Е. И. и др. Результаты внедрения системы эпидемиологического мониторинга пневмоний на региональном уровне (по материалам Иркутской области). *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018. Т. 3. №73. С. 42–46.
29. Lu R., Yu X., Wang W., et al. Characterization of human coronavirus etiology in Chinese adults with acute upper respiratory tract infection by real-time RT-PCR assays. *PLoS ONE*. 2012. Vol. 7. № 6. e38638.

References

1. Saltykova TS, Zharlovsky BA, Ivanenko AV, et al. Epidemiological characteristics of acute respiratory viral infections and influenza in the Russian Federation and Moscow. *Journal of Infectology*. 2019;11(2):124–132 (In Russ.). doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-124-132
2. Guzhov DA, Elpaeva EA, Egorova MA, et al. Epidemiological and clinical characteristics of acute respiratory infections in St. Petersburg during the epidemic seasons of 2017–2018 and 2018–2019. *Journal of Infectology*. 2020;12(4):65–71 (In Russ.). doi:10.22625/2072-6732-2020-12-4-65-71
3. Saltykova TS, Zharlovsky BA, Briko NI, et al. Epidemiological parallels of community-acquired pneumonia, influenza and SARS in Moscow. *Tuberculosis and lung diseases*. 2020; 98(3):6–12 (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-3-6-12
4. Kutryev VV., Popova A.Yu., Smolensky Vy, et al. Epidemiological features of a new coronavirus infection (COVID-19). Message 2: features of the course of the COVID-19 epidemic process in conjunction with ongoing anti-epidemic measures in the world and the Russian Federation. *Problems of especially dangerous infections*. 2020; 2:6–12 (In Russ.). doi: 10.21055/0370-1069-2020-2-6-12
5. Dates, numbers, events: Chronicle of COVID-19 in 2020. Available at: https://tsargrad.tv/news/daty-cifry-sobytiya-hronika-covid-19-v-2020-godu_310936. Accessed: 23.12.2021 (In Russ.).
6. Chotpitayasonondh T., Fischer T.K., Heraud J.M., et al. Influenza and COVID-19: What does co-existence mean? *Influenza Other Respir Viruses*. 2021. Vol. 15. №3. P. 407–412. doi:10.1111/irv.12824
7. Shkarin VV, Kovalishena OV. New era in the evolution of infectious pathology. *Epidemiology and infectious diseases. Topical issues*. 2018; 4: 6–16 (In Russ.). doi: 10.18565/epidem.2018.4.6-16
8. Shkarin VV, Kovalishena OV, Chanysheva RF, et al. Clinical and epidemiological features of new polyetiological viral infections. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(4):4–12 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-4-12
9. Yakovlev AA, Rakov AV, Pozdeeva ES. The significance of interspecific and intraspecific interactions of microorganisms as a suborganismal level in the hierarchy of the epidemic process. *Epidemiology and infectious diseases*. 2020;25:118–130 (In Russ.). doi: 10.17816/EID.253
10. Molochkov AV, Karateev DE, Oгнева EYu, et al. Comorbid diseases and predicting the outcome of COVID-19: results of observation of 13585 patients who were hospitalized in hospitals of the Moscow region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(1):1–10. (In Russ.). doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-040
11. Zhu X, Ge Y, Wu T, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res*. 2020 Aug;285:198005. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198005
12. Cheng Y, Ma J, Wang H, et al. Co-infection of influenza A virus and SARS-CoV-2: A retrospective cohort study. *J Med Virol*. 2021 May;93(5):2947–2954. doi: 10.1002/jmv.26817
13. Lai C.C., Wang C.Y., Hsueh P.R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020 Aug;53(4):505–512. doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.013.
14. Boschiero MN, Duarte A, Palamim CVC, et al. Frequency of respiratory pathogens other than SARS-CoV-2 detected during COVID-19 testing. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021 May;15(3):407–412. doi: 10.1111/irv.12824
15. Reche PA Potential cross-reactive immunity to SARS-CoV-2 from common human pathogens and vaccines. *Front Immunol*. 2020 Oct 16; 11:586984. doi: 10.3389/fimmu.2020.586984
16. Egwang TG, Owalla TJ, Okurut E, et al. Differential pre-pandemic breast milk IgA reactivity against SARS-CoV-2 and circulating human coronaviruses in Ugandan and American mothers. *Int J Infect Dis*. 2021 Nov;112:165–172. doi: 10.1016/j.ijid.2021.09.039
17. Ravindran R, McReynolds C, Yang J, et al. Immune response dynamics in COVID-19 patients to SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *PLoS One*. 2021 Jul 9;16(7):e0254367. doi: 10.1371/journal.pone.0254367
18. Mateus J, Grifoni A, Tarke A, et al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science*. 2020 Oct 2;370(6512):89–94. doi: 10.1126/science.abd3871
19. Lee CH, Pinho MP, Buckley PR, et al. Potential CD8+ T cell cross-reactivity against SARS-CoV-2 conferred by other coronavirus strains. *Front Immunol*. 2020 Nov 5;11:579480. doi: 10.3389/fimmu.2020.579480
20. Popova AYU, Ezhlova EB, Melnikova AA, et al. Experience in Studying Seroprevalence to SARS-CoV-2 Virus in the Population of the Irkutsk Region during COVID-19 Outbreak. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020; (3):106–113 (In Russ.) doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-106-113
21. Balakhonov SV, Chesnokova MV, Perezhogin AN, et al. The epidemiological situation of COVID-19 in the Irkutsk region and the forecast of its spread. *Problems of especially dangerous infections*. 2020; 4:34–40 (In Russ.). doi: 10.21055/0370-1069-2020-4-34-40
22. Balakhonov SV, Dubrovina VI, Pyatidesyatnikova AB, et al. Dynamics of changes in population immunity to the SARS-CoV-2 virus in residents of the Irkutsk region during the COVID-19 pandemic. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(2):12–17 (In Russ.). doi:10.31631/2073-3046-2021-20-2-12-17
23. Kravchenko NA, Gavrilova TA, Khakimova MI, et al. Comparative analysis of the incidence of pneumonia and acute respiratory infections of the upper respiratory tract after the introduction of a system of epidemiological monitoring of pneumonia. *Epidemiology and vaccination*. 2019;18(1):96–104 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-96-104
24. Onishchenko GG, Ezhlova EB, Demina YuV. Epidemiological surveillance of community-acquired pneumonia as one of the areas of biological safety. *Problems of especially dangerous infections*. 2013; 4:24–27 (In Russ.).

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

25. Somnina AA, Smorodintseva EA, Stolyarov KA, et al. Improving the influenza surveillance system in the Russian Federation: the main results of signaling surveillance for influenza and other acute respiratory viral infections. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(1):7–15 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-1-7-15>
26. Project: Russia-China. Available at: <https://ria.ru/20190320/1551946864.html>. Access date 01.02.2022 (In Russ.).
27. Somnina AA, Danilenko DM, Komissarov A B, et al. Results of molecular detection and characterization of influenza viruses and other pathogens of respiratory infections in Russia, season 2017–2018. *Infection and immunity*. 2018;8(4):473–488 (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-2018-4-473-488
28. Kravchenko NA, Gavrilova TA, Vasilieva EI, et al. The results of the introduction of the system of epidemiological monitoring of pneumonia at the regional level (based on the materials of the Irkutsk region). *Pacific Medical Journal*. 2018;3(73):42–46 (In Russ.). doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.42-46
29. Lu R, Yu X, Wang W, et al. Characterization of human coronavirus etiology in chinese adults with acute upper respiratory tract infection by real-time RT-PCR Assays. *PLoS ONE*, 2012. 7(6): e38638. doi:10.1371/journal.pone.0038638

Об авторах

- **Наталья Александровна Кравченко** – ассистент кафедры эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. +7 (983) 401-36-86, tasha_v_gorode@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9839-6629>.
- **Вера Борисовна Казанова** – заведующая отделением вирусологических исследований с ПЦР-лабораторией, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Иркутской области», +7 (3952) 22-82-04, epid@sesoirk.irkutsk.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7096-0136>.
- **Марьяна Ивановна Хакимова** – заведующая эпидемиологическим отделом, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Иркутской области», +7 (3952) 22-82 04, epid@sesoirk.irkutsk.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-3242>.
- **Татьяна Анатольевна Гаврилова** – зам. начальника эпидемиологического отдела Министерства здравоохранения Иркутской области. +7 (902) 170-27-64, gtairkutsk@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9212-6134>.
- **Зоя Александровна Зайкова** – доцент кафедры общей гигиены, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. +7 (3952) 240778, zaikovazoya@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8104-4264>.
- **Александр Дмитриевич Ботвинкин** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. +7 (914) 941-89-40, botvinkin_ismu@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1324-7374>.

Поступила: 02.03.2022. Принята к печати: 09.05.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Natalya A. Kravchenko** – assistant of the Epidemiology Department, Irkutsk State Medical University, Russia. +7 (983) 401-36-86, tasha_v_gorode@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9839-6629>.
- **Vera B. Kazanova** – Head of Virology Department with PCR-laboratory, Center for epidemiology and hygiene, Irkutsk. +7 (3952) 22-82-04, epid@sesoirk.irkutsk.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7096-0136>.
- **Maryana I. Khakimova** – Head of the Epidemiology Department, Center for epidemiology and hygiene, Irkutsk. +7 (3952) 22-82-04, epid@sesoirk.irkutsk.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-3242>.
- **Tatiana A. Gavrilova** – Head of the Epidemiology Department, Ministry of Health of the Irkutsk Region. +7 902 1702764, gtairkutsk@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9212-6134>.
- **Zoya A. Zaikova** – assistant professor of the Department General Hygiene Irkutsk State Medical University. +7 (3952) 24-07-78, zaikovazoya@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8104-4264>.
- **Alexander D. Botvinkin** – Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Epidemiology Department, Irkutsk State Medical University. +7 (914) 941-89-40, botvinkin_ismu@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1324-7374>.

Received: 02.03.2022. Accepted: 09.05.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ МИНЗДРАВА РОССИИ

Состоялось заседание I Национального экспертного совета по вопросам элиминации вирусных гепатитов в Российской Федерации

Пресс-релиз от 28 июня 2022 г. (выдержки)

Заместитель Министра здравоохранения РФ Андрей Плутницкий в ходе заседания отметил, что появление новых возбудителей вирусных заболеваний, растущий уровень резистентности к противомикробным препаратам, активизация и расширение ареала природно-очаговых инфекций, рост активности антипрививочного движения и снижение коллективного иммунитета являются ключевыми угрозами инфекционной безопасности.

<...> По словам замминистра, для дальнейшего ограничения распространения инфекционных болезней и снижения смертности от их последствий в Российской Федерации необходимо эффективное взаимодействие между всеми заинтересованными органами и организациями на федеральном, региональном и местном уровнях, в том числе в части введения ограничительных мероприятий и оперативного управления силами и средствами, а также повышение уровня коллективного иммунитета населения к новой коронавирусной инфекции с акцентом на своевременную вакцинацию и повторную вакцинацию лиц из групп риска. Он также отметил, что важную роль играет и усиление разъяснительной работы с населением о важности вакцинации и соблюдения противоэпидемических мероприятий, а также обеспечение повышенной инфекционной настороженности.

Совершенствование эпиднадзора за вирусными гепатитами

С докладом, посвященным целям, задачам и перспективам элиминации хронических вирусных гепати-

тов в России, выступил Главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России Владимир Чуланов. <...>

ВИЧ, вирусный гепатит и инфекции, передаваемые половым путем, имеют общие способы передачи и детерминанты, из чего следует комплексная основа проекта стратегий. Основными показателями воздействия и цели в области борьбы с вирусными гепатитами на 2022-2030 гг. является снижение смертности от гепатита В и С. Владимир Чуланов подчеркнул, что российский опыт элиминации гепатитов имеет достижения, превышающие показатели в мире. <...>

Одна из главных проблем, которая стоит и перед населением, и перед медицинским сообществом, — это осведомленность о вирусном гепатите, его последствиях и мифе о том, что гепатит С нельзя вылечить. <...>

Завершая свое выступление, Владимир Чуланов поделился ключевыми успехами за 2021 г. в направлении элиминации хронических вирусных гепатитов. <...>

На 2022 г. запланировано утверждение стандарта и порядка оказания медицинской помощи при хроническом гепатите С, завершение создания федерального регистра по ХГС.

Источник: <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/06/28/18946-sostoyalsya-i-natsionalnyy-ekspertnyy-sovet-po-voprosam-eliminatsii-virusnyh-gepatitov-v-rossiyskoy-federatsii>

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-63-71>

Вспышка COVID-19 в спортивном клубе: условия возникновения и причины распространения инфекции

А. А. Голубкова^{1,2}, Т. А. Платонова*³, С. С. Смирнова^{4,5},
К. С. Комиссарова⁶, К. В. Варченко⁶

¹ ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

² ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва,

³ ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», г. Екатеринбург

⁴ ЕНИИВИ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург

⁵ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России г. Екатеринбург

⁶ ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме

Актуальность. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), которая возникла в конце 2019 г. в КНР, буквально за несколько месяцев охватила практически все страны мира. Эксплозивный характер распространения вируса SARS-CoV-2 сопровождался формированием крупных эпидемических очагов в организациях различного профиля, в том числе досуговых и спортивных.

Цель исследования – на основе углубленного эпидемиологического анализа установить условия и причины распространения SARS-CoV-2 среди членов одного из спортивных клубов. **Материалы и методы.** Для изучения особенностей распространения вируса SARS-CoV-2 в спортивной организации были использованы ранее разработанные авторами и успешно апробированные на практике «Акт эпидемиологического расследования групповой и вспышечной заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на предприятии/организации/учреждении» и «Индивидуальная карта заболевшего новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на предприятии/организации/учреждении». В процессе эпидемиологического расследования для выявления РНК SARS-CoV-2 в ПЦР было проведено лабораторное обследование участников спортивного клуба (заболевших и контактных) с последующим полногеномным секвенированием выделенных вирусов SARS-CoV-2 на базе лаборатории молекулярной вирусологии ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева», выполняющей данные виды исследований. **Результаты и обсуждение.** В течение 17 дней среди членов спортивной команды и сотрудников из группы сопровождения (тренерский штаб, медицинский персонал, администраторы) было зарегистрировано 26 лабораторно подтвержденных случаев COVID-19. У большинства заболевших (76,9%) болезнь протекала в форме острой респираторной инфекции легкой степени тяжести, у двух человек (7,7%) – бессимптомно, у четырех (15,4%) – в виде интерстициальной пневмонии. Из клинических проявлений заболевания наиболее частыми были слабость, повышение температуры тела, головная боль, боли в мышцах и суставах, затруднение носового дыхания и серозно-слизистые выделения из носа, боль в горле, кашель, одышка, anosmia и диспепсические проявления в виде диареи, тошноты или рвоты. Возникновение вспышечной заболеваемости было следствием заноса инфекции из команды-соперника на турнире. Ведущими способствовавшими распространению SARS-CoV-2 среди членов спортивного клуба факторами были: допуск на игры и тренировки спортсменов с острыми респираторными инфекциями; продолжительный близкий контакт между игроками во время тренировок и соревнований; нарушения в использовании средств индивидуальной защиты, в соблюдении требований гигиены и антисептики рук и дезинфекционных мероприятиях в помещениях спортивных учреждений; дефекты выполнения регламента обследования команд на SARS-CoV-2 в период проведения турниров. **Заключение.** Результаты исследования особенностей распространения SARS-CoV-2 в спортивных организациях могут быть использованы при проведении профилактических и противозидемических мероприятий в спортивных и досуговых учреждениях.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, вспышечная заболеваемость, спортивный клуб, причины распространения, профилактика

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Голубкова А. А., Платонова Т. А., Смирнова С. С. и др. Вспышка COVID-19 в спортивном клубе: условия возникновения и причины распространения инфекции. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(3):63–71. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-63-71>

* Для переписки: Платонова Татьяна Александровна, к. м. н., заведующая эпидемиологическим отделом, врач-эпидемиолог, Общество с ограниченной ответственностью «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», 620144, г. Екатеринбург, ул. Шейнкмана, д. 113. +7 (343) 344-27-67, доб. 1894, +7 (982) 691-88-30, fill.1990@inbox.ru. ©Голубкова А. А. и др.

COVID-19 Outbreak at Sports Club: Conditions of Occurrence and Causes of the Spread of InfectionAA Golubkova^{1,2}, TA Platonova^{*3}, SS Smirnova^{4,5}, KS Komissarova⁶, KV Varchenko⁶¹Central research Institute of epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia³European medical center «UMMC-Health», Yekaterinburg, Russia⁴ERIVI, FBRI SRC VB «Vector», Rospotrebnadzor, Yekaterinburg, Russia⁵Ural state medical University, Yekaterinburg, Russia⁶Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia**Abstract**

Relevance. The new coronavirus infection (COVID-19), which appeared in late 2019 in China, has spread to almost all countries of the world in just a few months. The explosive nature of its spread was accompanied by the formation of large epidemic foci in organizations of various profiles, including leisure and sports. **Aims.** To establish the conditions and causes of the spread of SARS-CoV-2 among the members of one of the sports clubs based on an in-depth epidemiological analysis. **Materials and methods.** To study the features of the spread of the SARS-CoV-2 virus in a sports organization, the following documents were used previously developed by the authors and successfully tested in practice: «Act of epidemiological investigation of group and outbreak morbidity of new coronavirus infection (COVID-19) at an enterprise/organization/institution» and «Individual card of a patient with a new coronavirus infection (COVID-19) at the enterprise / organization/institution». In the process of epidemiological investigation, in order to detect SARS-CoV-2 RNA in PCR, a laboratory examination of sports club participants (sick and contact) was conducted, followed by genome-wide sequencing of isolated SARS-CoV-2 viruses on the basis of the Laboratory of Molecular Virology of the A. A. Smorodintsev Influenza Research Institute, which performs these types of studies. **Results.** Within 17 days, 26 cases of COVID-19 were registered among the sports team members and staff from the support group (coaching staff, medical staff, administrators), which was 74.3% of their actual number. The majority of patients (76.9%) had mild acute respiratory infection, two (7.7%) had no symptoms, and four (15.4%) had interstitial pneumonia. Of the clinical manifestations of the disease, the most frequent were weakness, fever, headache, muscle and joint pain, difficulty in nasal breathing and serous-mucous discharge from the nose, sore throat, cough, shortness of breath, anosmia and dyspeptic manifestations in the form of diarrhea, nausea or vomiting. The occurrence of the outbreak was the result of the introduction of infection from the opposing team at the tournament. The leading factors that contributed to the spread of COVID-19 among sports club members were the admission to games and training of athletes with acute respiratory infections, prolonged close contact between players during training and competitions, violations in the use of personal protective equipment, compliance with hygiene and hand antiseptics, disinfection measures in the premises of sports institutions and defects in the implementation of the regulations for the examination of teams for SARS-CoV-2 during tournaments. **Conclusion.** Based on the results of the study, data were obtained on the features of the spread of SARS-CoV-2 in sports organizations, which can be used in conducting preventive and anti-epidemic measures in sports and leisure institutions.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, outbreak incidence, sports club, causes of spread, prevention
No conflict of interest to declare.

For citation: Golubkova AA, Platonova TA, Smirnova SS et al. COVID-19 Outbreak at Sports Club: Conditions of Occurrence and Causes of the Spread of Infection. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(3):63–71 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-3-63-71>

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) явилась беспрецедентным вызовом мировому сообществу. Начало этой ситуации связывают с несколькими случаями атипичных пневмоний в городе Ухань провинции Хубей Китайской Народной Республики, зарегистрированными в конце 2019 г. Однако уже через полгода вирус SARS-CoV-2 распространился практически по всему миру, неся с собой серьезные экономические и социальные последствия. По официальным данным, на 01.01.2022 г. зарегистрировано уже более 280 млн случаев инфицирования новой коронавирусной инфекцией и более 5 млн летальных исходов [1–5].

Распространение SARS-CoV-2 сопровождалось формированием крупных эпидемических очагов в организациях различного профиля. Во время вспышек одной из самых уязвимых категорий стали медицинские работники, среди которых регистрировали наиболее высокий уровень заболеваемости, а основным местом их инфицирования стали медицинские организации [6–21].

Особенностью коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, является высокий уровень вспышечной заболеваемости, связанный со значительной контагиозностью возбудителя и аэрозольным механизмом его передачи. В связи с этим эпидемические очаги с множественными заболеваниями возникали не только в медицинских

* For correspondence: Platonova Tatyana A., Cand. Sci. (Med.), head of the epidemiological Department - epidemiologist Limited liability Company "European medical center «UMMC-Health», 113, Sheinkmana str., Yekaterinburg, 620144, Russia. +7 (343) 344-27-67, # 1894, +7 (982) 691-88-30, fill. 1990@inbox.ru. ©Golubkova AA, et al.

организациях, но и в офисных зданиях, на промышленных предприятиях, в организациях общественного питания, культурно-оздоровительных, досуговых и спортивных учреждениях [22–28]. Однако материалы расследования вспышечной заболеваемости нечасто публикуются в открытой печати, в связи с чем представляют особый научный и практический интерес.

Цель исследования – на основе углубленного эпидемиологического анализа установить условия и причины распространения SARS-CoV-2 среди членов одного из спортивных клубов.

Материалы и методы

В исследовании участвовал коллектив спортивного клуба, включавший 35 человек, из них 22 – это спортсмены (основная команда) и 14 – сопровождающий персонал (тренерский штаб, врачи, массажисты, административные сотрудники). Возраст игроков варьировал от 22 до 32 лет (медиана – 26 лет), сопровождающего персонала – от 26 до 54 лет (медиана – 43 года). По гендерной характеристике: все игроки были мужского пола, сопровождающий персонал – 12 мужчин и 2 женщины. Коллектив спортивного клуба не был вакцинирован против COVID-19. Среди спортсменов ранее переболели COVID-19 два человека, среди сопровождающего персонала – один (данные лица не контактировали с другими членами клуба в период их контагиозности), т.е. на момент возникновения вспышки было 33 потенциально восприимчивых к инфекции члена спортивного клуба.

Для изучения условий распространения вируса SARS-CoV-2 среди членов спортивной организации были использованы ранее разработанные авторами и успешно апробированные на практике: «Акт эпидемиологического расследования групповой и вспышечной заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на предприятии/организации/учреждении», включающий информацию об общей характеристике субъектов права и входящих в них объектов; описание условий деятельности; оценку особенностей распространения вируса SARS-CoV-2 и проводимых на предприятии профилактических и противоэпидемических мероприятий, а также «Индивидуальная карта заболевшего новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на предприятии/организации/учреждении», составленная с учетом паспортных данных, клинических проявлений заболевания, результатов лабораторных исследований и эпидемиологического анамнеза.

Расследованию подлежал каждый случай заболевания COVID-19 спортсменов и команды сопровождения данного клуба. Постановка диагноза «COVID-19» проводилась в соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 7).

Для оценки особенностей распространения SARS-CoV-2 и определения возможности

возобновления тренировок участники спортивного клуба (лица с симптомами COVID-19 и контактные) проходили неоднократные обследования с интервалом в 2–3 дня для выявления РНК вируса SARS-CoV-2 в мазках из зева и носа методом ПЦР. Для ПЦР-диагностики использовали следующие тест-системы: «РеалБест РНК SARS-CoV-2» (производитель АО «Вектор-Бест»), а также наборы реагентов для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 производства ООО «ДНК-Технология ТС» и ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера». Образцы со значением Ct менее 30,0 направляли в лабораторию молекулярной вирусологии ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России для полногеномного секвенирования вирусов SARS-CoV-2. Последовательности РНК вирусов SARS-CoV-2 определяли методом секвенирования нового поколения (NGS) на приборе Illumina MiSeq (производитель Illumina, США) с использованием протокола ARTIC Network с модификациями. Полученные последовательности были выравнены с помощью MAFFT v7.453. и депонированы в международную базу данных EpiCov GISAID (коды доступа EPI_ISL_733223, EPI_ISL_1372410), определена их принадлежность к линии Pango.

В исследовании применяли эпидемиологический, клинический, молекулярно-генетический и статистический методы исследования. При анализе полученных данных использовали общепринятые статистические приемы. Характер распределения данных определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка, а также показателей асимметрии и эксцесса. При сравнении количественных переменных статистическую значимость различий оценивали по критерию Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса, при сравнении категориальных – по точному критерию Фишера. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$. Статистическую обработку материалов проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2016 и IBM SPSS Statistics (26 версия).

Результаты и обсуждение

Спортивный клуб профилирован на командно-игровых видах спорта. Деятельность участников клуба предполагала ежедневные многочасовые тренировки различной направленности, как общефизические, так и со специальным оборудованием, и регулярное участие в играх и турнирах. Данные мероприятия проходили в закрытых помещениях, т.к. занятия на открытом воздухе не были предусмотрены спецификой конкретного вида спорта. При этом важной составляющей данного вида спорта являлось формирование «командного духа», поэтому все члены команды постоянно контактировали друг с другом в течение дня. Бытовые (общая раздевалка, душевые, совместный прием пищи и пр.) и тренировочные условия также способствовали тесному межличностному общению. В августе 2020 г. при заносе инфекции среди спортсменов

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

и сопровождающего персонала возникла вспышка коронавирусной инфекции. Первый заболевший был выявлен 12 августа, последний – 28 августа, общая продолжительность вспышки составила 17 дней (рис. 1).

В эпидемический процесс было вовлечено 26 человек, из девяти незаболевших COVID-19 трое уже перенесли коронавирусную инфекцию. Среди пострадавших при распространении SARS-CoV-2 было 20 спортсменов и шесть членов группы сопровождения. Медиана возраста в группе заболевших игроков составила 26 лет, из команды сопровождения – 44 года. Среди заболевших было 25 мужчин и одна женщина (табл. 1).

У большинства заболевших (24 человека) COVID-19 протекал в виде острой респираторной инфекции легкой степени тяжести, у двух человек – практически бессимптомно, их диагноз был установлен по результатам плановых ПЦР-исследований мазков из зева и носа на SARS-CoV-2. У четырех сотрудников из группы сопровождения развилась интерстициальная пневмония, и один из них был госпитализирован. При КТ-исследовании легких и средостения у двух человек была диагностирована первая степень поражения, у двух других – вторая. У всех заболевших членов спортивного клуба имело место клиническое выздоровление.

Рисунок 1. Схема вспышки COVID-19 в спортивном клубе
Figure 1. COVID-19 flash diagram in a sports club



Таблица 1. Характеристика заболеваемости COVID-19 участников спортивного клуба
Table 1. Characteristics of the incidence of COVID-19 participants of the sports club

Параметр Parameter	Группа заболевших Group of patients		Достоверность различий Validity of differences
	Спортсмены Athletes	Сопровождающие Maintainers	
Количество пострадавших Number of cases	20	6	–
Возраст Age - Me - Q1-Q3 - Min-Max	26 23–29 22–32	44,5 38–51 26–54	P = 0,001*
Пол Gender - мужской male - женский female	100% –	83,3% 16,7%	P = 0,231
Степень тяжести заболевания Severity of the disease - легкая mild severity - средняя moderate severity	100% –	66,7% 33,3%	P = 0,001*

Наиболее частыми клиническими проявлениями заболевания были: слабость (21 человек), повышение температуры тела (20 человек), преимущественно до 37,5 °С, головная боль (14 человек), боли в мышцах и суставах (14 человек), затруднение носового дыхания и серозно-слизистые выделения из носовых ходов (13 человек), боль в горле (12 человек), кашель (10 человек), одышка (7 человек), аносмия (4 человека) и диспепсические проявления в виде тошноты или рвоты (3 человека), диареи (4 человека). В единичных случаях заболевшие указывали на агевзию, металлический привкус во рту, избыточную потливость, боль в области глазных яблок, чувство «сдавленности» в грудной клетке, боль в эпигастральной области, высыпания на коже пятнисто-папулезного характера, нарушение сна.

При проведении эпидемиологического расследования вспышки было установлено, что за 5–6 дней до регистрации в спортивном клубе первого случая COVID-19 команда была на турнире в другом регионе. В течение трех дней (6–8 августа 2020 г.) были соревнования, которые предполагали проживание в одном гостиничном комплексе, использование всеми участниками одного спортивного зала и гардеробных. Ретроспективно было установлено, что в одной из команд, участвующих в турнире, было выявлено несколько случаев коронавирусной инфекции (в последний день соревнований и в течение 10 дней после их завершения). Вероятно, именно они и стали источниками инфекции для первых заболевших в спортивном клубе. После возвращения в свой регион команда продолжила тренировки, которые предполагали длительный близкий контакт между спортсменами без использования средств индивидуальной защиты. Условиями распространения SARS-CoV-2 среди игроков, тренеров и врачей команды были наличие реальных источников инфекции и продолжение контакта с ними во время тренировок и дружеских матчей.

При детальном расследовании вспышки были установлены факты нарушения использования средств индивидуальной защиты, в том числе сопровождающим персоналом, дефекты в проведении дезинфекционных мероприятий при организации тренировок и игр (обработка поверхностей и воздушной среды в замкнутых помещениях, недостаточная кратность проветривания и т.д.) и ряд отклонений от утвержденного регламента обследования участников клуба на COVID-19.

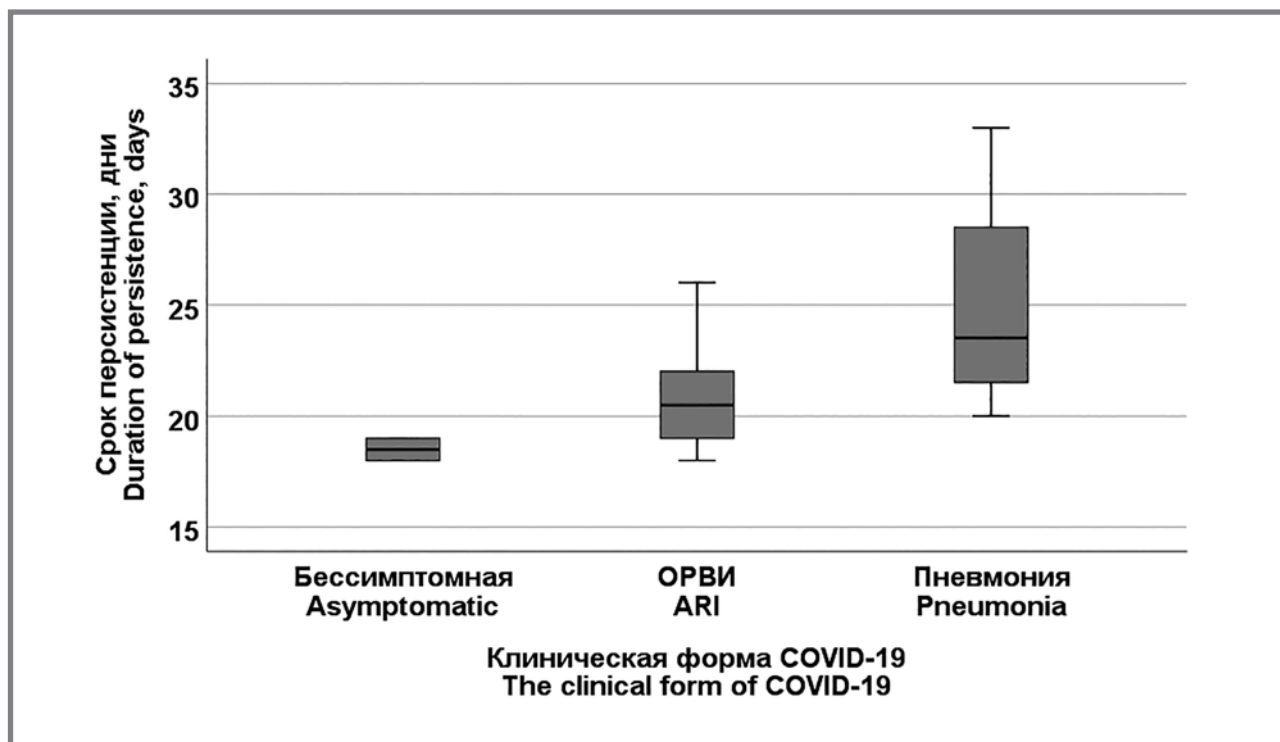
После окончания вспышки для решения вопроса о возможности продолжения спортивной деятельности, возобновлении тренировок и соревнований все заболевшие и контактные лица с интервалом в 2–3 дня проходили неоднократное обследование для выявления РНК SARS-CoV-2 в мазках из зева и носа, что подтвердило длительную персистенцию возбудителя. После исчезновения основных симптомов COVID-19 у большинства

спортсменов и сотрудников группы сопровождения продолжали выделять РНК вируса в мазках из зева и носа, что свидетельствовало об их эпидемиологической опасности. Длительная персистенция вируса повлияла на продолжительность изоляции. В результате медиана периода отсутствия на играх и тренировках членов команды и группы сопровождения составляла 20 дней (от 18 до 33 дней). Помимо этого, было отмечено, что различный период выделения вируса во внешнюю среду зависел от клинической формы заболевания (рис. 2). Так, у двух игроков с бессимптомным течением COVID-19 сроки персистенции вируса составляли 18 и 19 дней соответственно. У 20 лиц с проявлением COVID-19 в виде острой респираторной инфекции медиана периода выделения вируса достигала 20,5 дней (от 18 до 26 дней). У четырех сотрудников группы сопровождения, с интерстициальной пневмонией медиана времени выделения вируса составила 23,5 дней (от 22 до 33 дней), что пришлось учитывать при принятии решения о допуске переболевших к тренировкам, соревнованиям и иным мероприятиям. Стоит отметить, что различия в сроках персистенции вируса у лиц с разными клиническими формами были статистически не значимы ($p = 0,081$), что ставит задачи по изучению данного вопроса среди большего количества переболевших.

При проведении полногеномного секвенирования вирусов SARS-CoV-2 от лиц, пострадавших во время вспышки в спортивном клубе, установлено, что секвенированные вирусы относились к двум генетическим линиям – В.1 и В.1.1 (классификация Pango). Оба генетических варианта вируса имели характерные для соответствующей линии мутации и не имели специфических уникальных мутаций, приводящих к появлению функционально значимых замен. Вирусы линии В.1 начали активно циркулировать в Европе в начале 2020 г. и уже в конце января были зарегистрированы на территории Российской Федерации. Вирусы дочерней линии В.1.1, появившиеся с отставанием в две недели, в России были обнаружены в марте 2020 г. К моменту вспышки COVID-19 в спортивном клубе вирусы SARS-CoV-2 линий В.1 и В.1.1 преобладали как в целом в России, так и в Свердловской области. Выявление вирусов двух различных генетических линий у пострадавших во время вспышки в спортивном клубе подтверждает генетическое разнообразие циркулировавших штаммов SARS-CoV-2 и возможность одновременной циркуляции разных вариантов вируса в одном организованном коллективе.

Полученные в нашем исследовании данные расширяют представление об особенностях распространения SARS-CoV-2 в организованных коллективах, в частности среди участников спортивных мероприятий. Аналогичные исследования встречаются достаточно редко и представлены лишь единичными публикациями в зарубежных изданиях.

Рисунок 2. Сроки персистенции SARS-CoV-2 среди участников спортивного клуба с различными клиническими формами COVID-19
Figure 2. Duration of SARS-CoV-2 persistence among sports club participants with various clinical forms of COVID-19



Так, в исследовании Dale A.P., et al. [29] были описаны три вспышки в округе Марикопа в Аризоне, связанные с командными видами спорта, две из них произошли непосредственно на спортивных турнирах, и одна была зарегистрирована в организации, которая занимается подготовкой и сопровождением спортивных мероприятий. В период с сентября по ноябрь 2020 г. среди 2093 спортсменов, тренеров и сотрудников сопровождающей организации было зарегистрировано 195 случаев заражения COVID-19 и еще 69 последующих случаев было выявлено в семейно-квартирных очагах у данных пострадавших. Доля заболевших составила от 6 до 72% в разных организованных коллективах. При проведении эпидемиологического расследования вспышек авторы работы столкнулись с рядом сложностей из-за ограниченного сотрудничества со стороны спортсменов, их семей и персонала, что не позволило в полном объеме охарактеризовать особенности распространения SARS-CoV-2 среди участников спортивных клубов и сопровождающей организации, а также оценить эффективность отдельных технологий профилактики. Стоит отметить, что данные вспышки произошли в период, соответствующий высокому уровню заболеваемости в штате Аризона. Однако анализируемая нами вспышка возникла в период между первой и второй «волнами» пандемии, когда заболеваемость в регионе снижалась.

В другом исследовании, выполненном Atherstone C., et al. [30], была описана вспышка, которая произошла среди участников школьного турнира

по борьбе в штате Флорида в декабре 2020 г. – январе 2021 г., когда регистрировался очередной подъем заболеваемости COVID-19 на данной территории. В турнире приняли участие 130 человек (борцы, тренера и судьи) из 10 средних школ в трех округах. 7 декабря 2020 г. местные органы здравоохранения Флориды были уведомлены о случае коронавирусной инфекции у человека, который посетил школьный турнир по борьбе, проведенный 4 и 5 декабря 2020 г. В связи с этим было организовано эпидемиологическое расследование. Среди участников мероприятия удалось провести лабораторное обследование методом ПЦР 54 человек, у 38 из которых была выявлена РНК SARS-CoV-2 в мазках из зева и носа. Среди 446 контактных лиц было организовано обследование 95 человек, у 41 или 43,2% из них был получен положительный результат ПЦР-исследования. Заболевание протекало преимущественно в форме острой респираторной инфекции, в единичных случаях были субклинические формы COVID-19. Однако местные органы здравоохранения сообщили о смерти одного пострадавшего в этой вспышке в возрасте старше 50 лет. Вспышка среди участников спортивного турнира привела к ряду негативных последствий для образовательного процесса в школах-участниках мероприятия. По оценкам авторов работы, 1700 очных учебных дней были потеряны из-за изоляции заболевших и контактных лиц. Количество потерянных учебных дней, вероятно, могло быть значительно большим, если бы вспышка не произошла ближе к концу осеннего

семестра 2020 г. Кроме того, эта вспышка привела к приостановке всех зимних занятий легкой атлетикой в средних школах в помещениях и на открытом воздухе, что затронуло примерно 1500 учащихся. Авторы исследования декларируют, что спортивные занятия в школах, для которых ношение маски и физическое дистанцирование невозможны, не следует проводить в периоды эпидемического подъема заболеваемости на территории. Вспышки среди спортсменов, занимающихся контактными видами спорта, могут повлиять на очное обучение всех учащихся и повысить риск вторичной передачи в школе и в обществе с потенциально тяжелыми последствиями, включая летальные исходы.

В исследовании Gualano B., et al. [31] был проанализирован уровень заболеваемости COVID-19 среди 6500 профессиональных спортсменов и сотрудников во время футбольного сезона 2020 г. в Сан-Паулу, Бразилия. Это ретроспективное когортное исследование включало 4269 игроков (87% мужчин, возраст: $21,7 \pm 4,2$ года) и 2231 персонал (87% мужчин, возраст: $42,6 \pm 11,9$ лет) из 122 команд, участвующих в восьми лигах. С 4 июля 2020 г. по 21 декабря 2020 г. еженедельно проводился отбор мазков из зева и носа ($n = 29\ 507$) и их исследование на SARS-CoV-2 методом ПЦР. Среди 662 случаев инфицирования, подтвержденных в ПЦР-исследовании, 501 был зарегистрирован у спортсменов и 161 – у персонала. Спортсмены были более восприимчивы к инфекции, чем персонал ($OR = 1,71$, 95% ДИ: 1,42–2,06, $p < 0,001$), но имели более низкие шансы течения заболевания в форме средней и тяжелой степени тяжести ($OR = 0,06$, 95% ДИ: 0,01–0,54, $p = 0,012$). В шести командах было 20 и более подтвержденных случаев инфицирования, в 19 командах – от 10 до 20. При анализе данных было выявлено 25 вспышек (5 и более случаев заражения в коллективе за двухнедельный период). Распространенность SARS-CoV-2 среди спортсменов и персонала была такой же, как и среди населения в целом в Сан-Паулу. Несмотря на еженедельное тестирование и другие профилактические меры, авторы исследования констатировали высокий уровень заражения SARS-CoV-2 у спортсменов и персонала после возобновления занятий футболом, что совпадает с подъемом заболеваемости среди всего населения в тот же период. Эти данные могут быть использованы при принятии решения о проведении спортивных мероприятий с учетом уровня заболеваемости в конкретном регионе.

В публикации, подготовленной Watson A.M., et al. [32], было изучено влияние отдельных характеристик видов спорта (контактный/бесконтактный, индивидуальный/командный, в помещении/на открытом воздухе) и использования средств индивидуальной защиты (масок) на заболеваемость COVID-19 среди спортсменов средних школ США. Установлено, что заболеваемость COVID-19 была

ниже среди участников спортивных мероприятий на открытом воздухе по сравнению с занятиями в помещении (коэффициент заболеваемости $IRR = 0,54$, 95% ДИ: 0,49–0,60, $p < 0,001$) и бесконтактных видов спорта по сравнению с контактными ($IRR = 0,78$, 95% ДИ: 0,70–0,87, $p < 0,001$). Среди участников командных и индивидуальных видов спорта значимых различий авторы не установили ($IRR = 0,96$, 95% ДИ: 0,84–1,1, $p = 0,49$). Использование масок было ассоциировано со снижением заболеваемости в волейболе у девочек ($IRR = 0,53$, 95% ДИ: 0,37–0,73, $p < 0,001$), баскетболе у мальчиков ($IRR = 0,53$, 95% ДИ: 0,33–0,83, $p = 0,008$) и баскетболе у девочек ($IRR = 0,36$, 95% ДИ: 0,19–0,63, $p < 0,001$).

В работе Alessi-LaRosa S., et al. [33] был представлен протокол профилактических мероприятий, который помог провести в первую-вторую волны пандемии 28 спортивных мероприятий с минимальным распространением SARS-CoV-2. Спортсмены и персонал были обследованы на наличие вируса SARS-CoV-2 в мазках из зева и носа методом ПЦР в два этапа. Первый раз отбор мазков был проведен при заселении в гостиницу, затем все участники были помещены в карантин до получения результатов. Тем, у кого результат исследования был отрицательным, разрешили возобновить тренировки в изолированных капсулах. Далее все участники были повторно обследованы через 72 часа. Те, у кого был положительный результат, были изолированы на срок до 2 недель, а участников с отрицательным результатом ПЦР-исследования допустили на мероприятие. С 1 июля 2020 г. по 30 апреля 2021 г. было проведено в общей сложности 8135 ПЦР-исследований, из которых было 42 положительные пробы (0,516%).

Аналогичные данные были представлены в публикации Krug A., et al. [34]. В обсервационном исследовании оценивалось влияние различных профилактических программ на предотвращение передачи SARS-CoV-2 в молодежном хоккейном клубе в Вирджиния-Бич, штат Вирджиния. После вспышки коронавирусной инфекции в ноябре 2020 г. рабочая группа, проанализировав особенности распространения SARS-CoV-2 в хоккейном клубе, сформировала расширенные протоколы для предотвращения заноса и распространения вируса. Профилактическая программа включала следующие мероприятия и ограничения: игроки должны были прибывать на каток в полной экипировке; раздевалки были закрыты, вход в здание был ограничен одним родителем игрока, а маски требовались всегда, кроме тех случаев, когда игроки находились на льду. Данный протокол был применен среди 148 хоккеистов в возрасте от 6 до 18 лет. После внедрения новой профилактической программы было проведено более 500 тренировок и игр и не было обнаружено внутрикомандной передачи SARS-CoV-2 среди участников клуба, несмотря на высокую заболеваемость населения

территории и спорадические случаи заражения в домашних условиях.

Это исследование показывает, что командные виды спорта в закрытых помещениях могут быть безопасны при наличии соответствующих профилактических мер даже в условиях высокого уровня передачи COVID-19, в том числе если спортсмены еще не вакцинированы против коронавирусной инфекции или не используют маски во время игры. Распространение вируса более вероятно в переполненных закрытых помещениях с участием взрослых, чем на льду во время игры. Детальный анализ ранее возникавших вспышек в спортивных коллективах позволит разработать эффективные протоколы профилактических мероприятий, которые обеспечат предупреждение внутрикомандного распространения вируса SARS-CoV-2.

Заключение

Таким образом, по итогам проведенного исследования получены данные об особенностях эпидемического процесса COVID-19 в спортивных организациях. Ведущими факторами, способствовавшими распространению SARS-CoV-2 среди членов спортивного клуба, были допуск на игры и тренировки спортсменов с острыми респираторными инфекциями, продолжительный близкий контакт между игроками во время тренировок и соревнований, нарушения в использовании средств индивидуальной защиты, соблюдении требований гигиены и антисептики рук, дезинфекционных мероприятий в помещениях спортивных учреждений и дефекты выполнения регламента обследования команд на SARS-CoV-2 в период проведения турниров.

Литература

1. Гоми Р., Асгари Н., Хаджихейдари А., Эстеки Р., Бйабанаки Ф., Насиринасаб Ф. Пандемия COVID-19: систематический обзор современных данных. *Инфекция и иммунитет*. 2020. Т. 10. № 4. С. 655–663.
2. Брико Н. И., Каграманян И. Н., Никифоров В. В. и др. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(2):4–12.
3. Щелканов М. Ю., Колобухина Л. В., Бургазова О. А. и др. COVID-19: этиология, клиника, лечение. *Инфекция и иммунитет*. 2020. Т. 10, № 3. С. 421–445.
4. Твердохлебова Т. И., Ковалёв Е. В., Карпущенко Г. В. и др. Социально-экономические аспекты COVID-19 на примере Ростовской области. *Инфекционные болезни*. 2020. Т. 18. № 4. С. 27–32.
5. Коронавирус. Онлайн-карта распространения коронавирусной инфекции [Электронный ресурс]. Доступно на: <https://coronavirus-monitor.ru/> (дата обращения 01.01.2022).
6. Агафонова Е. В., Куликов С. Н., Решетникова И. Д. и др. Результаты исследования серопревалентности к SARS-CoV-2 у медицинских работников: возрастные и профессиональные аспекты. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(2):49–57.
7. Venugopal U., Jilani N., Rabah S., et al. SARS-CoV-2 seroprevalence among health care workers in a New York City hospital: A cross-sectional analysis during the COVID-19 pandemic. *Int J Infect Dis*. 2021. №102. P.63–69.
8. Alserehi H.A., Alqunaibet A.M., Al-Tawfiq J.A., et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 (COVID-19) among healthcare workers in Saudi Arabia: comparing case and control hospitals. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2021. Vol. 99. Issue 3, P.115273.
9. Schwierzeck V., Correa-Martinez C.L., Schneider K.N., et al. SARS-CoV-2 in the Employees of a Large University Hospital. *Dtsch Arztebl Int*. 2020. Vol. 117. N. 9. P.344–345.
10. Chou R., Dana T., Buckley D.I. et al. Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers: A Living Rapid Review. *Ann Intern Med*. 2020. Vol. 173. N.2:120–136.
11. Wang X., Liu W., Zhao J., et al. Clinical characteristics of 80 hospitalized frontline medical workers infected with COVID-19 in Wuhan, China. *Journal of Hospital Infection*. 2020. Vol. 105. N3. P. 399–403.
12. Calo F., Russo A., Camaioni C., et al. Burden, risk assessment, surveillance and management of SARS-CoV-2 infection in health workers: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020. Vol. 9. N.1. P.139.
13. Hughes M.M., Groenewold M.R., Lessem S.E., et al. Update: Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 - United States, February 12–July 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020. Vol. 69. N.38. P.1364–1368.
14. Buonafina C.P., Paiatto B.N.M., Leal F.B., et al. High prevalence of SARS-CoV-2 infection among symptomatic healthcare workers in a large university tertiary hospital in São Paulo, Brazil. *BMC Infect Dis*. 2020. Vol. 20. N.1. P. 917.
15. Treibel T.A., Manisty C., Burton M., et al. COVID-19: PCR screening of asymptomatic health-care workers at London hospital. *Lancet*. 2020. Vol. 395. N 10237. P. 1608–1610.
16. Hunter E., Price D.A., Murphy E., et al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. *Lancet*. 2020. Vol. 395. N 10234. P. 77–78.
17. Nguyen L.H., Drew D.A., Joshi A.D., et al. Risk of COVID-19 among frontline healthcare workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health*. 2020. N 5. P. 475–483.
18. Shields A., Faustini S.E., Perez-Toledo M., et al. SARS-CoV-2 seroprevalence and asymptomatic viral carriage in healthcare workers: a cross-sectional study. *Thorax*. 2020. N 75. P. 1089–1094.
19. Lucey M., Macori G., Mullane N., et al. Whole-genome sequencing to track SARS-CoV-2 transmission in nosocomial outbreaks. *Clin Infect Dis*. 2020. ciae1433. doi: 10.1093/cid/ciae1433.
20. Paltansing S., Sikkema R.S., de Man S.J., et al. Transmission of SARS-CoV-2 among healthcare workers and patients in a teaching hospital in the Netherlands confirmed by whole-genome sequencing. *J Hosp Infect*. 2021. N 110. P.178–183.
21. Borges V., Isidro J., Macedo F., et al. Nosocomial Outbreak of SARS-CoV-2 in a «Non-COVID-19» Hospital Ward: Virus Genome Sequencing as a Key Tool to Understand Cryptic Transmission. *Viruses*. 2021. Vol. 13. N 4. P. 604. doi: 10.3390/v13040604.
22. Lu J., Gu J., Li K., et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020. Vol. 26. N. 7. P. 1628–1631. doi: 10.3201/eid2607.200764.
23. Li Y., Qian H., Hang J., et al. Probable airborne transmission of SARS-CoV-2 in a poorly ventilated restaurant. *Build Environ*. 2021. 196:107788.
24. Kwon K.S., Park J.I., Park Y.J., Jung D.M., Ryu K.W., Lee J.H. Evidence of Long-Distance Droplet Transmission of SARS-CoV-2 by Direct Air Flow in a Restaurant in Korea. *J Korean Med Sci*. 2020. Vol. 35. N. 46. P.415.
25. Ortiz-Prado E., Henriquez-Trujillo A.R., Rivera-Olivero I.A., et al. UDLA-COVID-19 team. High prevalence of SARS-CoV-2 infection among food delivery riders. A case study from Quito, Ecuador. *Sci Total Environ*. 2021. N. 770. P. 145225. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.145225.
26. Morawska L., Tang J.W., Bahnfleth W., et al. How can airborne transmission of COVID-19 indoors be minimised? *Environ Int*. 2020. N. 142. P. 105832. doi: 10.1016/j.envint.2020.105832.
27. Liu Y., Ning Z., Chen Y., et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature*. 2020; Vol. 7813. N. 582. P. 557–560. doi: 10.1038/s41586-020-2271-3.
28. Toresdahl B.G., Asif I.M. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Considerations for the Competitive Athlete. *Sports Health*. 2020. Vol. 12. N. 3. P.221–224.
29. Dale A.P., Scott S.E., Sunenshine R. COVID-19 Outbreaks Associated With Youth Club Sports: Maricopa County, Arizona, September–November 2020. *Am J Public Health*. 2022. Vol. 112. N 2. P. 216–219. doi: 10.2105/AJPH.2021.306579.
30. Atherstone C., Siegel M., Schmitt-Matzen E., et al. SARS-CoV-2 Transmission Associated with High School Wrestling Tournaments - Florida, December 2020–January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021. Vol. 70. N 4. P. 141–143. doi: 10.15585/mmwr.mm7004e4.
31. Gualano B., Brito G.M., Pinto A.J., et al. High SARS-CoV-2 infection rate after resuming professional football in São Paulo, Brazil. *Br J Sports Med*. 2021. P. 104431. doi: 10.1136/bjsports-2021-104431.
32. Watson A.M., Haraldsdottir K., Biese K., et al. The Association of COVID-19 Incidence with Sport and Face Mask Use in United States High School Athletes. *J Athl Train*. 2021. doi: 10.4085/1062-6050-281-21.
33. Alessi-LaRosa S., Hughes M.R. Jr, Alessi A.G. SARS-CoV-2 Positivity in a Combat Sports Bubble. *Neurology*. 2022. Vol. 98 (12 Suppl 2). S17. doi: 10.1212/01.wnl.0000801896.488894.7e.
34. Krug A., Appleby R., Pizzini R., Høeg T.B. Youth ice hockey COVID-19 protocols and prevention of sport-related transmission. *Br J Sports Med*. 2022. Vol. 56. N 1. P. 29–34. doi: 10.1136/bjsports-2021-104363.

References

1. Ghomi R., Asgari N., Hajihaydari A., Esteki R., Biyabanaki F., Nasirinasab F. The COVID-19 pandemic: a systematic review of the current evidence. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020;10(4):655–663 (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-TC9-1508>
2. Briko N.I., Kagramanyan I.N., Nikiforov V.V., et al. Pandemic COVID-19. Prevention Measures in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(2):4–12 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12>
3. Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Burgasova O.A., et al. COVID-19: etiology, clinical picture, treatment. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020,10(3):421–445. (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-CEC-1473

4. Tverdokhlebova T.I., Kovalev E.V., Karpushchenko H.V., et al. Socioeconomic aspects of COVID-19 on the example of Rostov region. *Infectious diseases*. 2020;18(4):27–32 (In Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2020-4-27-32
5. The coronavirus. Online map of the spread of coronavirus infection [Electronic resource] Available at: <https://coronavirus-monitor.ru/> (accessed 01.01.2022) (In Russ.).
6. Agafonova E.V., Kulikov S.N., Reshetnikova I.D., et al. Seroprevalence study results to SARS-CoV-2 in healthcare workers: age and professional aspects. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(2):49–57 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-2-49-57>
7. Venugopal U., Jilani N., Rabah S., et al. SARS-CoV-2 seroprevalence among health care workers in a New York City hospital: A cross-sectional analysis during the COVID-19 pandemic. *Int J Infect Dis*. 2021;102:63–69. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.036.
8. Alserahi HA, Alqunaibet AM, Al-Tawfiq JA, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 (COVID-19) among healthcare workers in Saudi Arabia: comparing case and control hospitals. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2021;99(3):115273. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115273>
9. Schwierzeck V., Correa-Martinez C.L., Schneider K.N., et al. SARS-CoV-2 in the Employees of a Large University Hospital. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(9):344–345. doi: 10.3238/arztebl.2020.0344.
10. Chou R., Dana T., Buckley D.I., et al. Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers: A Living Rapid Review. *Ann Intern Med*. 2020;173(2):120–136. doi: 10.7326/M20-1632.
11. Wang X., Liu W., Zhao J., et al. Clinical characteristics of 80 hospitalized frontline medical workers infected with COVID-19 in Wuhan, China. *Journal of Hospital Infection*. 2020;105(3):399–403. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.04.019
12. Calo F., Russo A., Camaioni C., et al. Burden, risk assessment, surveillance and management of SARS-CoV-2 infection in health workers: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):139. doi: 10.1186/s40249-020-00756-6
13. Hughes M.M., Groenewold M.R., Lessem S.E., et al. Update: Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 - United States, February 12–July 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(38):1364–1368. doi: 10.15585/mmwr.mm6938a3.
14. Buonafina C.P., Paiatto B.N.M., Leal F.B., et al. High prevalence of SARS-CoV-2 infection among symptomatic healthcare workers in a large university tertiary hospital in São Paulo, Brazil. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):917. doi: 10.1186/s12879-020-05662-8
15. Treibel T.A., Manisty C., Burton M., et al. COVID-19: PCR screening of asymptomatic health-care workers at London hospital. *Lancet*. 2020;395(10237):1608–1610. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31100-4
16. Hunter E., Price D.A., Murphy E., et al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. *Lancet*. 2020;395(10234):e77–e78. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30970-3
17. Nguyen L.H., Drew D.A., Joshi A.D., et al. Risk of COVID-19 among frontline healthcare workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health*. 2020;5:475–483. doi: 10.10101/2020.04.29.20084111
18. Shields A., Faustini S.E., Perez-Toledo M., et al. SARS-CoV-2 seroprevalence and asymptomatic viral carriage in healthcare workers: a cross-sectional study Thorax 2020;75:1089–1094. DOI:10.1136/thoraxjnl-2020-215414
19. Lucey M., Macorri G., Mullane N., et al. Whole-genome sequencing to track SARS-CoV-2 transmission in nosocomial outbreaks. *Clin Infect Dis*. 2020.1433. doi: 10.1093/cid/ciaa1433.
20. Paltansing S., Sikkema R.S., de Man S.J., et al. Transmission of SARS-CoV-2 among healthcare workers and patients in a teaching hospital in the Netherlands confirmed by whole-genome sequencing. *J Hosp Infect*. 2021;110:178–183. doi: 10.1016/j.jhin.2021.02.005
21. Borges V., Isidro J., Macedo F., et al. Nosocomial Outbreak of SARS-CoV-2 in a «Non-COVID-19» Hospital Ward: Virus Genome Sequencing as a Key Tool to Understand Cryptic Transmission. *Viruses*. 2021;13(4):604. doi: 10.3390/v13040604
22. Lu J., Gu J., Li K., et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1628–1631. doi: 10.3201/eid2607.200764
23. Li Y., Qian H., Hang J., et al. Probable airborne transmission of SARS-CoV-2 in a poorly ventilated restaurant. *Build Environ*. 2021;196:107788. doi: 10.1016/j.buildenv.2021.107788
24. Kwon K.S., Park J.J., Park Y.J., et al. Evidence of Long-Distance Droplet Transmission of SARS-CoV-2 by Direct Air Flow in a Restaurant in Korea. *J Korean Med Sci*. 2020;35(46):e415. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e415
25. Ortiz-Prado E., Henriquez-Trujillo A.R., Rivera-Olivero I.A., et al. UDLA-COVID-19 team. High prevalence of SARS-CoV-2 infection among food delivery riders. A case study from Quito, Ecuador. *Sci Total Environ*. 2021;770:145225. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.145225
26. Morawska L., Tang J.W., Bahnfleth W., et al. How can airborne transmission of COVID-19 indoors be minimised? *Environ Int*. 2020;142:105832. doi: 10.1016/j.envint.2020.105832
27. Liu Y., Ning Z., Chen Y., et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature*. 2020;582(7813):557–560. doi: 10.1038/s41586-020-2271-3
28. Toredahl B.G., Asif M. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Considerations for the Competitive Athlete. *Sports Health*. 2020;12(3):221–224. doi: 10.1177/1941738120918876
29. Dale A.P., Scott S.E., Sunenshine R. COVID-19 Outbreaks Associated With Youth Club Sports: Maricopa County, Arizona, September–November 2020. *Am J Public Health*. 2022;112(2):216–219. doi: 10.2105/AJPH.2021.306579
30. Atherstone C., Siegel M., Schmitt-Matzen E., et al. SARS-CoV-2 Transmission Associated with High School Wrestling Tournaments - Florida, December 2020–January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(4):141–143. doi: 10.15585/mmwr.mm7004e4
31. Gualano B., Brito G.M., Pinto A.J., et al. High SARS-CoV-2 infection rate after resuming professional football in São Paulo, Brazil. *Br J Sports Med*. 2021;bjsports-2021-104431. doi: 10.1136/bjsports-2021-104431
32. Watson A.M., Haraldsdottir K., Biese K., et al. The Association of COVID-19 Incidence with Sport and Face Mask Use in United States High School Athletes. *J Athl Train*. 2021. doi: 10.4085/1062-6050-281-21
33. Alessi-LaRosa S., Hughes M.R. Jr, Alessi A.G. SARS-CoV-2 Positivity in a Combat Sports Bubble. *Neurology*. 2022;98(12 Suppl 2):S17. doi: 10.1212/01.wnl.0000801896.48894.7e
34. Krug A., Appleby R., Pizzini R., Hoeg T.B. Youth ice hockey COVID-19 protocols and prevention of sport-related transmission. *Br J Sports Med*. 2022;56(1):29–34. doi: 10.1136/bjsports-2021-104363

Об авторах

- **Алла Александровна Голубкова** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии», 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; профессор кафедры эпидемиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, строение 1. +7 (912) 617-39-85, allagolubkova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4812-2165.
- **Татьяна Александровна Платонова** – к. м. н., заведующая эпидемиологическим отделом – врач-эпидемиолог ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», 620144, г. Екатеринбург, ул. Шейнкмана, д. 113. +7 (343) 344-27-67, доб. 1894, +7 (982) 691-88-30, fill.1990@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-5441-854X.
- **Светлана Сергеевна Смирнова** – к. м. н., руководитель Урало-Сибирского научно-методического центра по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 620030, г. Екатеринбург, ул. Летняя, д. 23; доцент кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госзаказных услуг ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. +7 (343) 261-99-47 (доб. 106), +7 (908) 917-59-86, smirnova_ss69@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9749-4611.
- **Ксения Сергеевна Комиссарова** – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15/17. +7 (911) 036-14-63, kseniya.sintsova1994@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1465-5548.
- **Кирилл Вадимович Варченко** – ведущий программист отдела этиологии и эпидемиологии ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15/17. kirill.varchenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3273-0660.

Поступила: 07.04.22. Принята к печати: 21.05.2022.

Контент доступен под лицензией CC

About the authors

- **Alla A. Golubkova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, leading researcher of the laboratory of infections associated with the provision of medical care, the Federal budgetary institution of science «Central research Institute of epidemiology» of the Federal service for supervision of consumer protection and human well-being, 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; professor of the Department of Epidemiology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2/1 building 1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia. +7 (912) 617-39-85, allagolubkova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4812-2165.
- **Tatyana A. Platonova** – Cand. Sci. (Med.), head of the epidemiological Department – epidemiologist of the limited liability Company «European medical center «UMMC-Health», 113, Sheinkmana str., 620144, Yekaterinburg, Russia. +7 (343) 344-27-67, #1894, +7 (982) 691-88-30, fill.1990@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-5441-854X.
- **Svetlana S. Smirnova** – Cand. Sci. (Med.), head of the Ural-Siberian Scientific and Methodological Center for the Prevention of Infections Associated with the Provision of Medical Assistance, Ekaterinburg Research Institute of Viral Infections, Federal Budgetary Research Institution «State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being, 23, Letnyaya str., Ekaterinburg, 620030, Russia; associate Professor of the Department of epidemiology, social hygiene and organization of the state sanitary and epidemiological service of the Federal state budgetary educational institution of higher education «Ural state medical University» of the Ministry of health of the Russian Federation, 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russia. +7 (343) 261-99-47#106, +7 (908) 917-59-86, smirnova_ss69@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9749-4611.
- **Ksenia S. Komissarova** – junior researcher of laboratory of molecular virology of Smorodintsev Research Institute of Influenza under Ministry of Health of the Russian Federation, 15/17, Prof. Popova str., Saint Petersburg, 197376.
- **Kirill V. Varchenko** – leading programmer of department of etiology and epidemiology of Smorodintsev Research Institute of Influenza under Ministry of Health of the Russian Federation, 15/17, Prof. Popova str., Saint Petersburg, 197376, Russia. kirill.varchenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3273-0660.

Received: 07.04.22. Accepted: 21.05.2022.

BY 4.0. Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Опыт разработки и использования новой тест-системы для скрининга и диагностики инфекций, вызывающих острые респираторные заболевания

Т. В. Припутневич, А. Б. Гордеев*, О. Д. Гончарук, В. В. Чубаров,
Д. Ю. Трофимов, А. А. Быстрицкий, А. Е. Донников

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Резюме

Актуальность. Острые респираторные заболевания (ОРЗ) являются серьезной проблемой здравоохранения не только из-за высокой частоты их возникновения, но и вследствие наносимого ими экономического ущерба как в виде прямых затрат (стоимость диагностики и лечения), так и непрямых расходов (нетрудоспособность, снижение производительности труда и т.п.). Беременные женщины и дети до 5 лет входят в группу риска по развитию серьезных осложнений после перенесенного ОРЗ. Для учреждений родовспоможения является актуальной задачей оперативное выявление возбудителя инфекции, чтобы выбрать адекватную терапию. В последние годы отмечается острая необходимость в создании отечественной комплексной диагностической тест-системы, основанной на молекулярно-генетических методах, для детекции возбудителей инфекций, вызывающих ОРЗ. **Цель.** Провести анализ этиологической структуры ОРЗ, включая грипп, у пациентов с клиническими симптомами респираторной инфекции а также разработать и внедрить новую тест-систему для быстрого скрининга и диагностики возбудителей, вызывающих ОРЗ. **Материалы и методы.** При исследовании этиологической структуры ОРЗ, включая грипп, проводились культуральные исследования отделяемого слизистой носа и зева с последующей идентификацией микроорганизмов с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии и молекулярно-генетическое исследование (ПЦР в режиме реального времени) с помощью экспериментальной тест-панели, содержащей праймеры, позволяющие детектировать: вирусы гриппа А, В, вирусы парагриппа 1-го, 2-го, 3-го и 4-го типов, коронавирусы OC43, HKU1, NL63, E229, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус, риновирус и аденовирус, а также бактериальные возбудители: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Разработка тест-системы осуществлялась с использованием следующих методов: ПЦР в режиме реального времени, комбинации реакции обратной транскрипции и ПЦР в режиме реального времени (ОТ-ПЦР) и метода высокопроизводительного секвенирования (NGS). **Результаты и обсуждение.** Проведен анализ этиологической структуры ОРЗ и гриппа у пациентов с клиническими проявлениями (кашель, першение/боль в горле/гиперемия слизистой оболочки неба и задней стенки глотки, одышка/затрудненное дыхание, острый насморк/заложенность носа). Выявлен видовой спектр бактериальных и вирусных патогенов. Создана новая тест-система на основе ПЦР, ОТ-ПЦР в режиме реального времени и NGS для комплексной диагностики как вирусных, так и бактериальных возбудителей ОРЗ, состоящая из трех отдельных компонентов: основной тест-системы «ОРЗ», осуществляющей детекцию основных вирусных и бактериальных патогенов – возбудителей ОРЗ, и двух дополнительных наборов реагентов: «Осельтамивир устойчивость» и «Осельтамивир/Занамивир устойчивость». **Заключение.** Новую тест-систему можно использовать для выявления и дифференциации нуклеиновых кислот возбудителей ОРЗ человека. В результате анализа этиологической структуры ОРЗ, включая грипп, обращает на себя внимание существенно меньшее разнообразие выявленных возбудителей в 2020 г. и значительно более выраженное доминирование риновирусной инфекции по сравнению с ранее проведенным нами исследованием в 2019 г.

Ключевые слова: острое респираторное заболевание, острая респираторная вирусная инфекция, грипп, диагностика, тест-система, этиологическая структура

Конфликт интересов не заявлен.

Работа выполнялась в рамках Государственного контракта с Минздравом России от 22.10.2018 № К-27-НИР/98-3 на выполнение научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ по теме: «Разработка средств и технологий для скрининга и диагностики инфекций, вызывающих острые респираторные заболевания, с целью профилактики осложнений, выбора оптимальной схемы лечения и рационального использования противовирусных и антибактериальных препаратов (2018–2020 годы)» (шифр: «ОРЗ»).

* Для переписки: Гордеев Алексей Борисович, к. б. н., заведующий лабораторией биоинформационного анализа института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Академика Опари-на, д. 4. +7 (916) 226-86-67, gordeew@vega.protres.ru. ©Припутневич Т. В. и др.

Для цитирования: Припутневич Т. В., Гордеев А. Б., Гончарук О. Д. и др. Опыт разработки и использования новой тест-системы для скрининга и диагностики инфекций, вызывающих острые респираторные заболевания. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(3):72–79. <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-3-72-79>

Experience in the Development and Use of a New Test System for Screening and Diagnosis of Acute Respiratory Infections

TV Priputnevich, AB Gordeev**, OD Goncharuk, VV Chubarov, DYu Trofimov, AA Bystritsky, AE Donnikov

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. Acute respiratory infections (ARI) are a serious health problem not only because of the high frequency of their occurrence, but also because of the economic damage they cause both in the form of direct costs (the cost of diagnosis and treatment) and indirect costs (disability, reduced labor productivity, etc.). Pregnant women and children under 5 years of age are included in the group of patients with risk factors for complications of influenza and other ARI, therefore, an analysis of the etiological structure of ARI and influenza in obstetric hospitals is an urgent task. In recent years, there has been an urgent need to create a national complex diagnostic test system based on molecular genetic methods for detecting infectious agents that cause ARI.

Aims. The aim of the study is to analyze the etiological structure of ARI and influenza in patients with clinical symptoms and to develop and implement a new test system for rapid screening and diagnosis of infections that cause ARI. **Materials & methods.** When studying the etiological structure of ARI and influenza, cultural studies of the nasal and pharyngeal mucosa were carried out, followed by identification of microorganisms using MALDI-TOF mass spectrometry and molecular genetic study (real-time PCR) using an experimental test panel containing primers that allow detecting the following viruses: influenza A, B viruses, parainfluenza viruses of the 1st, 2nd, 3rd and 4th types, coronaviruses OS43, HKU1, NL63, E229, respiratory syncytial virus, metapneumovirus, rhinovirus and adenovirus, as well as bacterial pathogens of ARI: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. The test system was developed using the following methods: real-time PCR, a combination of reverse transcription and real-time PCR (RT-PCR) and the next generation sequencing (NGS) method. **Results.** The etiological structure of ARI and influenza was analyzed in patients with clinical manifestations (cough, tickling/sore throat/hyperemia of the mucous membrane of the palate and the back wall of the pharynx, shortness of breath/difficulty breathing, acute runny nose/nasal congestion). The species spectrum of bacterial and viral pathogens was revealed. A new test system based on PCR, real-time RT-PCR and NGS has been created for complex diagnostics of both viral and bacterial pathogens of ARI, consisting of three separate components: the main test system «ARI», which detects the main viral and bacterial pathogens of ARI, and two additional sets of reagents: «Oseltamivir resistance» and «Oseltamivir/Zanamivir resistance». **Conclusions.** The new test system can be used to detect and differentiate nucleic acids of pathogens of ARI of humans. The test system seems to us promising for further use. As a result of the analysis of the etiological structure of acute respiratory infections and influenza, attention is drawn to a significantly smaller variety of identified pathogens in 2020 and a much more pronounced dominance of rhinovirus infection compared to our previous study in 2019.

Keywords: acute respiratory infection, acute respiratory viral infection, influenza, diagnosis, test system, etiological structure
No conflict of interest to declare.

The work was carried out under the State contract with the Ministry of Health of Russia dated October 22, 2018 No. K-27-NIR / 98-3 for the implementation of research and development work on the topic: «Development of tools and technologies for screening and diagnosing infections that cause acute respiratory diseases, in order to prevent complications, select the optimal treatment regimen and rational use of antiviral and antibacterial drugs (2018-2020)» (code: «ARI»).

For citation: Priputnevich TV, Gordeev AB, Goncharuk OD, et al. Experience in developing a new test system for screening and diagnosis of infections that cause acute respiratory diseases, and its use. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(3):72–79 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-3-72-79>

Введение

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) – это большая группа острых инфекционных заболеваний, возбудителями которых являются вирусы, бактерии, хламидии, микоплазмы. Инфекции верхних дыхательных путей являются серьезной проблемой здравоохранения не только из-за высокой частоты их возникновения, но и вследствие наносимого ими экономического ущерба как в виде прямых затрат (стоимость диагностики и лечения), так и не прямых

расходов (нетрудоспособность, снижение производительности труда и т.п.). Каждый год в мире регистрируется более 1 млрд человек с ОРЗ, что превосходит такие заболевания, как рак, ВИЧ-инфекция, ишемическая болезнь сердца или малярия [1–3].

Особое место среди ОРЗ занимает грипп, продолжающий оставаться одной из серьезных вирусных инфекций. Ежегодно во время эпидемических подъемов заболевает 5–10% взрослого населения и 20–30% детей [4].

* For correspondence: Gordeev Alexey B., Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of bioinformatic analysis, institute of microbiology, antimicrobial therapy and epidemiology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, 4, Ac. Oparina street, Moscow, 117997, Russia. +7 (916) 226-86-67, gordeew@vega.protres.ru. ©Priputnevich TV, et al.

Являясь важной группой заболеваний в принципе, ОРЗ в последний год стали находиться в зоне пристального внимания из-за появления и широкого распространения коронавируса нового типа SARS-CoV-2 [5–7].

Беременные женщины и дети до 5 лет входят в группу риска развития осложнений при гриппе и других ОРЗ [8,9], поэтому проведение анализа этиологической структуры ОРЗ, включая грипп, в учреждениях родовспоможения является актуальной задачей. Нами в 2019 г. был проведен анализ этиологической структуры возбудителей ОРЗ [10]. В 2020 г. исследования по изучению структуры ОРЗ были продолжены. В настоящее время разработаны и широко используются молекулярно-генетические тест-системы для диагностики вирусных возбудителей ОРЗ. В России это такие тесты, как «АмплиСенс Influenza virus A/B-FL», «АмплиСенс Influenza virus A-тип-FL», «АмплиСенс ОРВИ-скрин-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора), «ОРЗ ВирусКомплекс» и «ГриппКомплекс» («ДНК-Технология»). Однако перспективным представляется использование комплексных тест-систем, позволяющих идентифицировать как вирусные, так и бактериальные патогены одновременно [11].

Несмотря на то, что подобные тест-системы уже разработаны и достаточно широко используются (например, зарегистрированная в России панель BIOFIRE Respiratory 2.1 plus Panel (P3H 2020/11588 от 07.08.2020, bioMérieux, Франция), стоимость одного исследования составляет примерно 10 000 рублей, отечественных разработок в этом направлении нет. Поэтому в последние годы отмечается острая необходимость в создании отечественной комплексной диагностической молекулярно-генетической тест-системы для детекции возбудителей инфекций, вызывающих ОРЗ [2].

Цель исследования – провести анализ этиологической структуры ОРЗ, включая грипп, у пациентов с клиническими проявлениями; разработать и внедрить новую тест-систему для скрининга и диагностики ОРЗ.

Материалы и методы

Работа выполнена в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России (далее – Центр) в 2020 году.

В исследование было включено 246 человек: 130 женщин, из них 22 беременных, 94 ребенка, 22 мужчины. Средний возраст пациентов в группе женщин составил 35,8 лет, в группе мужчин – 42,0 лет. Пациентов, составивших группу «дети», можно условно разделить на две подгруппы: новорожденные и в возрасте старше 1 месяца. Средний возраст детей старше одного месяца составил 5,9 лет. Новорожденных детей было 21, детей возрастом старше одного месяца – 71.

Распределение пациентов, включенных в исследование, по группам приведено в таблице (табл. 1).

Все пациентам или их представителям Центр предоставил объективную достоверную информацию об исследовании, после чего ими было подписано информированное согласие.

Включенные в исследование пациенты прошли в Центре осмотр врачом-терапевтом, сотрудниками – профпатологом, а также были проведены стандартные и специальные клинико-лабораторного обследования.

Суммарно собрано 492 образца биологического материала пациентов, прошедших обследование, в том числе: образцы отделяемого ротоглотки – 246 образцов, образцы отделяемого носоглотки – 246 образцов.

Исследование этиологической структуры ОРЗ, включая грипп, проводилось с января по ноябрь

Таблица 1. Количество образцов биоматериала у разных групп обследованных пациентов
Table 1. The number of biomaterial samples from different groups of examined patients

Группа пациентов A group of patients	Количество образцов биоматериала The number of biomaterial samples
Женщины Women	130
в том числе беременные including pregnant women	22
небеременные non-pregnant	108
Дети Children	94
в том числе новорожденные including newborns	23
Мужчины Men	22
Итого Total	246

2020 г. с участием пациентов и сотрудников Центра с клиническими проявлениями ОРЗ. Выявление вируса SARS-CoV-2 являлось критерием исключения из исследования, так как исследование новой коронавирусной инфекции входило в задачи отдельного исследования, проводимого в Центре.

Проводилось микробиологическое исследование отделяемого слизистой носа и зева культуральным и молекулярно-генетическим (ПЦР в режиме реального времени) методами с использованием экспериментальной тест-панели.

Материал для культурального исследования брали стерильным ватным тампоном, который помещали в транспортную среду Эймса (COPAN, Испания). Посев проводили на селективные и неселективные питательные среды: кровяной агар, шоколадный агар, хромогенную среду «Уриселект», желточно-солевой агар с манитолом (OXOID, Великобритания). На поверхность шоколадного агара аппликацировали диски с бацитрацином и оптохином (OXOID, Великобритания) и инкубировали в атмосфере углекислого газа (CO₂) при 37 °С. Остальные посе-вы инкубировали при температуре 37 °С, без CO₂, и в течение 24–48 часов проводили оценку выросших культур, при этом особое внимание уделяли выделению следующих условно-патогенных бактерий: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* как основных бактериальных патогенов, вызывающих ОРЗ и их осложнения, по нашим данным и данным литературы [2,10,12].

Идентификацию проводили с помощью матрично-активированной лазерной десорбционной/ионизационной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) на масс-спектрометре Autoflex III с программным обеспечением Maldi BioTyper 3.0 (Bruker Daltonics, Германия).

После идентификации выделенных микроорганизмов вышеперечисленным бактериям проводилось выделение чистой культуры с криоконсервацией и хранением в низкотемпературном холодильнике при минус 80 °С.

Разработка тест-системы для скрининга и диагностики возбудителей, вызывающих ОРЗ и грипп, осуществлялась с использованием следующих методов: полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, комбинации реакции обратной транскрипции и ПЦР в режиме реального времени (ОТ-ПЦР) и метода высокопроизводительного секвенирования (NGS).

Разработанная тест-система включила в себя три отдельных компонента: основную тест-систему «ОРЗ», осуществляющую детекцию основных вирусных и бактериальных патогенов – возбудителей ОРЗ, и два дополнительных набора реагентов: «Осельтамивир устойчивость», «Осельтамивир/Занамивир устойчивость».

Показания к использованию основной тест-системы ОРЗ для работы с биоматериалом

от участников исследования: наличие у участника исследования симптомов или контакта с больными ОРЗ; пребывание в очагах инфекции (с целью раннего выявления возможного инфицирования и предотвращения дальнейшего распространения); дифференциальная диагностика ОРЗ. Потенциальные пользователи: квалифицированный медицинский персонал, осуществляющий взятие и предобработку клинического материала, а также специалисты, обученные методам молекулярной диагностики и правилам работы в клинико-диагностической лаборатории в установленном порядке.

Дополнительный набор реагентов «Осельтамивир устойчивость» предназначен для определения мутации H275Y в гене нейраминидазы, связанной с устойчивостью к осельтамивиру, в препаратах РНК вируса гриппа A(H1N1)pdm09, полученных из биологического материала человека, а также из культур вируса гриппа A(H1N1)pdm09, методом обратной транскрипции и ПЦР в режиме реального времени.

Показания к проведению исследования с использованием дополнительного набора «Осельтамивир устойчивость» следующие: длительное лечение гриппа осельтамивиrom без положительной динамики; назначение терапии осельтамивиrom при подозрении на лекарственную устойчивость гриппа A(H1N1)pdm09.

Дополнительный набор «Осельтамивир/Занамивир устойчивость» предназначен для подготовки библиотек фрагментов кДНК генов нейраминидазы и гемагглютинина вирусов гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и В для генотипирования метода высокопроизводительного секвенирования (NGS) на платформе Illumina (США) в биологическом материале человека и культурах вирусов.

Показания к проведению исследования с использованием дополнительного набора «Осельтамивир/Занамивир устойчивость» следующие: длительное лечение гриппа осельтамивиrom или занамивиrom без положительной динамики; назначение терапии при подозрении на лекарственную устойчивость вирусов гриппа.

С помощью разработанной тест-системы проводилась детекция: вируса гриппа А, вируса гриппа В; вирусов парагриппа типов 1, 2, 3 и 4; коронавирусов OC43, HKU1, NL63 и E2294; респираторно-синцитиального вируса; метапневмовируса; риновируса и аденовируса, а также бактериальных возбудителей ОРЗ: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Результаты и их обсуждение

Создана тест-система для комплексной диагностики как вирусных, так и бактериальных возбудителей ОРЗ. Основное практическое назначение разработанной тест-системы: своевременная

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

точная диагностика возбудителей ОРЗ и гриппа и их ключевых клинически значимых биологических свойств (в том числе устойчивости к антибактериальным и противовирусным препаратам) в целях оптимизации терапии ОРЗ и гриппа и санитарно-эпидемиологического режима в медицинских учреждениях.

При разработке тест-системы «ОРЗ» принято обоснованное решение разделить тест-систему «ОРЗ» на три отдельных компонента: основную тест-систему «ОРЗ», осуществляющую детекцию основных вирусных и бактериальных патогенов – возбудителей ОРЗ, и два дополнительных набора реагентов: «Осельтамивир устойчивость», «Осельтамивир/Занамивир устойчивость». Решение было мотивировано следующими факторами:

1. Целесообразность проведения базового тестирования с помощью основной тест-системы «ОРЗ», выполняемого на основе ОТ-ПЦР-анализа (критерии: стоимость, длительность анализа). В случае выявления вируса гриппа А – проведение дополнительного тестирования с использованием двух дополнительных наборов реагентов, которые не являются одним, цельным набором, а разделены на два набора, так как при их использовании задействована различная приборная база: набор реагентов «Осельтамивир устойчивость» основан на методе ПЦР в режиме реального времени, набор реагентов «Осельтамивир/Занамивир устойчивость» – на методе высокопроизводительного секвенирования (NGS).
2. Возможность выбора тестов в зависимости от конкретной ситуации. Выбор тестов определяется сочетанием стоимости, длительности и глубины анализа (выявления наиболее частой мутации сравнительно быстрым и дешёвым методом ПЦР и выявление полного спектра мутаций более длительным и дорогим методом высокопроизводительного секвенирования (NGS)).
3. Соответствие «Методическим рекомендациям по порядку проведения экспертизы качества, эффективности и безопасности медицинских изделий для государственной регистрации» (п. 2.4.3.4) [13].

Основная тест-система «ОРЗ» может использоваться для выявления и дифференциации нуклеиновых кислот возбудителей острых респираторных заболеваний человека (вирусы гриппа А и В, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа 1–4 типов, риновирус, аденовирус, метапневмовирус, коронавирусы SARS-CoV-2, HCU1, NL63, OC43, 229E; бактерии: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*) в биологическом материале человека (мазок из носоглотки, ротоглотки, бронхоальвеолярный лаваж,

эндотрахеальный, назофарингеальный аспират, мокрота) методом обратной транскрипции и ПЦР в режиме реального времени.

В связи с пандемией новой коронавирусной инфекции принято решение использовать обе мишени ее возбудителя SARS-CoV-2 – фрагменты генов E и N – в одной пробирке разрабатываемой тест-системы «ОРЗ» без разделения по каналам детекции.

В связи с редким выделением вирусов гриппа изучение устойчивости вирусов гриппа к осельтамивиру и занамивиру с использованием дополнительных наборов реагентов «Осельтамивир устойчивость» и «Осельтамивир/Занамивир устойчивость» в рамках данной работы не проводилось, но планируется в дальнейшем.

Изготовлены макеты тест-системы «ОРЗ» и проведены валидационные испытания изготовленных макетов.

Проведены микробиологические исследования образцов биоматериалов, выделены и охарактеризованы чистые культуры микроорганизмов (см. раздел «Материалы и методы»).

Суммарно из образцов выделено 167 штаммов микроорганизмов, относящихся к семи видам изучаемых условно-патогенных бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*. Распределение выделенных чистых культур микроорганизмов по локусам и видам представлено в таблице (табл. 2).

Сравнивая распределение чистых культур, выделенных из ротоглоточных (образцы отделяемого ротоглотки) и носоглоточных (образцы отделяемого носоглотки) смывов, можно прийти к следующим выводам: *Staphylococcus aureus* выделялся больше из отделяемого ротоглотки – 76 чистых культур, из отделяемого носоглотки – 58. Из отделяемого ротоглотки и носоглотки чистые культуры *Haemophilus influenzae* выделялись в равном количестве (по $n = 2$), *Streptococcus pneumoniae* выделялись чаще из носоглотки ($n = 3$) чем из ротоглотки ($n = 1$), *Klebsiella pneumoniae* присутствовала практически в равном количестве как в отделяемом ротоглотки ($n = 6$), так и в отделяемом носоглотки ($n = 5$), такая же ситуация складывалась в посевах *Pseudomonas aeruginosa* – соответственно 2 и 1, но это статистически недостоверно из-за малого количества выделенных чистых культур. Чистые культуры *Moraxella catarrhalis* выявлялись только в отделяемом носоглотки ($n = 8$).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что из-за неравномерного распределения выделенных чистых культур микроорганизмов в ротоглоточных и носоглоточных смывах, сбор биологического материала двух типов (ротоглоточные и носоглоточные смывы) одновременно у пациентов более информативен, чем только ротоглоточные или только носоглоточные смывы.

Таблица 2. Распределение выделенных чистых культур по локусам и видам
Table 2. Distribution of isolated pure cultures by loci and species

Наименование возбудителя Type of the pathogen	Тип отделяемого Type of the discharge		Всего Total
	Отделяемое ротоглотки Oral discharge	Отделяемое носоглотки Nasal discharge	
<i>Staphylococcus aureus</i>	76	58	134
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0	8	8
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	3	4
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3	0	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	5	11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1	3
ИТОГО TOTAL	90	77	167

Распределение выделенных чистых культур микроорганизмов по группам пациентов приведено в таблице (табл. 3). При составлении таблицы в случаях, когда у одного и того же пациента выделены культуры микроорганизмов, относящиеся к одному и тому же виду, в биологическом материале двух типов, считали, что у пациента выделена одна чистая культура микроорганизмов с целью предотвращения дублирования. Таким образом, было выделено 137 уникальных чистых культур микроорганизмов.

Наибольшее количество чистых культур микроорганизмов выделено у детей (71 изолят), что составило 51,8% от общего количества выделенных чистых культур. При этом чаще всего у детей высевался *Staphylococcus aureus* – 74,6% (53/71). Практически только у детей выделялись *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*

и *Streptococcus pneumoniae*. У женщин количество выделенных чистых культур микроорганизмов было меньше и составило 57, относящихся к видам: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. У беременных женщин – 10 изолятов и только *Staphylococcus aureus*. У мужчин выделено 9 чистых культур микроорганизмов, среди которых преобладает *Staphylococcus aureus* – 66,6 % (6/9).

В результате молекулярно-генетического анализа образцов биологических материалов пациентов выявлено инфицирование ряда пациентов респираторными вирусами.

В 2019 г. нами проводился анализ этиологической структуры ОРЗ и гриппа у пациентов и сотрудников Центра [10]. Культуральным методом исследовано 316 образцов биологического

Таблица 3. Распределение выделенных чистых культур по группам пациентов
Table 3. Distribution of isolated pure cultures by groups of patients

Наименование возбудителя Type of the pathogen	Женщины (n = 130) Women (n = 130)	В том числе беременные (n = 22) Including pregnant women (n = 22)	Небеременные (n = 108) Non-pregnant (n = 108)	Дети (n = 94) Children (n = 94)	Мужчины (n = 22) Men (n = 22)	Всего (n=246) TOTAL (n = 246)
<i>Staphylococcus aureus</i>	46	10	36	53	6	105
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	0	1	7	0	8
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	0	0	4	0	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	0	1	3	0	4
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	0	0	3	0	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	0	6	1	3	10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	0	3	0	0	3
Итого Total	57	10	47	71	9	137

Таблица 4. Сравнительная встречаемость возбудителей ОРЗ вирусной природы (в %)
Table 4. Comparative occurrence of ARI pathogens of viral nature (in %)

Вирус Virus	2020 г., N=159 2020 y., N=159	2019 г., N=138 2019 y., N=138
Коронавирус OC43 Coronavirus OC43	0,7	-
Коронавирус E229 Coronavirus E229	-	3,6
Риновирус Rhinovirus	20,7	7,9
Метапневмовирус Metapneumovirus	1,3	0,7
Грипп А (H1N1), Грипп А (H3N2) Influenza A (H1N1), Influenza A (H3N2)	-	2,2
Парагрипп 1-го типа Type 1 parainfluenza	-	0,7
Парагрипп 3 типа Type 3-го parainfluenza	-	0,7
РСВ Respiratory syncytial virus	-	1,4
Коинфицирование Coinfection	-	1,4

материала, полученного от 89 пациентов. В ходе исследования выделено 65 штаммов условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), относящихся к 7 видам: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Методом ПЦР у 12 пациентов выявлен риновирус, вирус гриппа В обнаружен у 5 пациентов, коронавирус E229 также обнаружен у 5 пациентов, вирус гриппа А – у 4 пациентов, реже выявлялись респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус и метапневмовирус (по 2 пациента), вирусы парагриппа 1-го и 3-го типа (по 1 пациенту). Вирусы парагриппа 2-го и 4-го типа, а также эпидемически значимые коронавирусы OC43, HKU1, NL63 не выявлены. Сделаны выводы о том, что среди обследованных взрослых пациентов с признаками ОРЗ колонизация слизистых оболочек бактериальными условно-патогенными микроорганизмами (УПМ) встречается реже, чем вирусными. Основными видами УПМ, встречающимися при ОРЗ, были *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Среди вирусных патогенов риновирусы были наиболее частой причиной возникновения ОРЗ.

Сравнение данных о встречаемости различных возбудителей ОРЗ вирусной природы в 2020 и 2019 гг. приведено в таблице (табл. 4). Обращает на себя внимание существенно меньшее

разнообразие выявленных возбудителей и значительно более выраженное доминирование риновирусной инфекции в 2020 г., чем в 2019 г. [10]. Первый вывод, возможно, объясняется эффективностью противоэпидемических мер, введенных в связи с пандемией COVID-2019. Снижение уровня заболеваемости «минорными» ОРВИ, по видимому, является причиной отсутствия случаев коинфицирования.

Заключение

С помощью культуральных методов и экспериментальной тест-панели проведен анализ этиологической структуры ОРЗ и гриппа у пациентов и сотрудников ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России. Обращает на себя внимание существенно меньшее разнообразие выявленных возбудителей в 2020 г., и выявлено значительно более выраженное доминирование риновирусной инфекции, чем в 2019 г.

Разработана новая тест-система для комплексной диагностики как вирусных, так и бактериальных возбудителей ОРЗ, состоящая из трех отдельных компонентов: основной тест-системы «ОРЗ», осуществляющей детекцию основных вирусных и бактериальных патогенов – возбудителей ОРЗ, и двух дополнительных наборов: «Осельтамивир устойчивость», «Осельтамивир/Занамивир устойчивость». Дополнительные наборы предназначены для определения мутации H275Y в гене нейраминидазы, связанной с устойчивостью к осельтамивиру,

в препаратах РНК вируса гриппа A(H1N1)pdm09, полученных из биологического материала человека, а также из культур вируса гриппа A(H1N1)pdm09, методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, а также для подготовки библиотек

фрагментов кДНК генов нейраминидазы и гемагглютинаина вирусов гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и B для генотипирования метода высокопроизводительного секвенирования (NGS) на платформе Illumina (США) в биологическом материале человека и культурах вирусов.

Литература

- Rudan I, O'Brien K.L., Nair H., et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. *J Glob Health*. 2013. Vol. 3, N 1. P. 10401.
- Припутневич Т. В., Ачкасова Е. Н., Чубаров В. В., Гордеев А. Б. Острые респираторные заболевания и грипп в современном акушерстве: эпидемиологические особенности и проблемы диагностики: обзор литературы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019;18(3): 89–95.
- Seto D.S., Heller R.M. Acute respiratory infections // *Pediatr Clin North Am*. 1974. Vol. 21, N 3. P. 683–709.
- Брико Н. И., Салтыкова Т. С., Герасимов А. Н. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в 2015–2016 и 2016–2017 гг. // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2017. Т. 16, № 4. С. 4–13.
- Cheng Z.J., Shan J. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know // *Infection*. 2020. Vol. 48, N2. P. 155–163.
- Sun P., Lu X., Xu C., et al. Understanding of COVID-19 based on current evidence // *J Med Virol*. 2020. Vol. 92, N 6. P. 548–551.
- Припутневич Т. В., Гордеев А. Б., Любасовская Л. А., Шабанова Н. Е. Новый коронавирус SARS-CoV-2 и беременность: обзор литературы. *Акушерство и гинекология*. 2020. № 5. С. 6–12.
- Профилактика инфекционных болезней. Неспецифическая профилактика гриппа и других острых респираторных инфекций. Методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 10.12.2018).
- Kister G.S. Morphology and mechanisms of prenatal and perinatal viral infections. *EURO Rep Stud*. 1985. Vol. 93. P. 3–16.
- Чубаров В. В., Гончарук О. Д., Гордеев А. Б. и др. Этиологическая структура острых респираторных заболеваний в отдельном родовспомогательном учреждении III уровня // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2020. Т. 8, № 1. С. 16–21.
- Merckx J., Wali R., Schiller I., et al. Diagnostic accuracy of novel and traditional rapid tests for influenza infection compared with reverse transcriptase polymerase chain reaction: A systematic review and meta-analysis // *Ann Intern Med*. 2017. Vol. 167, N6. P. 394–409.
- Michelow I.C., Olsen K., Lozano J., et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children // *Pediatrics*. 2004. Vol. 113, N4. P. 701–707.
- Методические рекомендации по порядку проведения экспертизы качества, эффективности и безопасности медицинских изделий для государственной регистрации (2018).

References

- Rudan I, O'Brien K.L., Nair H., et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. *J Glob Health*. 2013;3(1):10401.
- Pripitnevich TV, Achkasova EN, Chubarov VV, Gordeev AB. Acute respiratory diseases and influenza in modern obstetrics: epidemiological features and diagnostic problems: literature review. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(3): 89–97. (In Russ).
- Seto DS, Heller RM. Acute respiratory infections. *Pediatr Clin North Am*. 1974;21(3):683–709.
- Briko NI, Saltykova TS, Gerasimov AN, et al. Clinical and epidemiological characteristics of influenza in 2015–2016 and 2016–2017. *Èpidemiologià i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy (Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items)*. 2017;16(4):4–13. (In Russ).
- Cheng ZJ, Shan J. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. *Infection*. 2020;48(2):155–163.
- Sun P, Lu X, Xu C, et al. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*. 2020;92(6):548–551.
- Pripitnevich TV, Gordeev AB, Lyubasovskaya LA, Shabanova NE. The novel coronavirus SARS-CoV-2 and pregnancy: literature review. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2020;56–12. (In Russ).
- Профилактика инфекционных болезней. Неспецифическая профилактика гриппа и других острых респираторных инфекций. Методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 10.12.2018). Moscow, 2018. (In Russ).
- Kister GS. Morphology and mechanisms of prenatal and perinatal viral infections. *EURO Rep Stud*. 1985;93:3–16.
- Chubarov VV, Goncharuk OD, Gordeev AB, et al. Etiologicheskaya struktura ostrykh respiratornykh zabolevaniy v otdel'nom rodovospomogatel'nom uchrezhdenii III urovnya. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obucheniye*. 2020;8(1):16–21. (In Russ).
- Merckx J, Wali R, Schiller I, et al. Diagnostic accuracy of novel and traditional rapid tests for influenza infection compared with reverse transcriptase polymerase chain reaction: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167(6):394–409.
- Michelow IC, Olsen K, Lozano J, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics*. 2004;113(4):701–707.
- Методические рекомендации по порядку проведения экспертизы качества, эффективности и безопасности медицинских изделий для государственной регистрации. Moscow, 2018. (In Russ).

Об авторах

- Татьяна Валерьевна Припутневич** – д. м. н., директор института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России. +7 (495) 438-25-10, pripu1@gmail.com. ORCID 0000-0002-4126-9730.
- Алексей Борисович Гордеев** – к. б. н., заведующий лабораторией биоинформационного анализа института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России. +7 (916) 226-86-67, gordeew@vega.protres.ru. ORCID 0000-0002-9171-5276.
- Ольга Дмитриевна Гончарук** – заведующая лабораторией медицинской микробиологии института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России. +7 (903) 172-43-98, o_goncharuk@oparina4.ru.
- Валерий Викторович Чубаров** – заведующий отделением эпидемиологического надзора института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России. +7 (926) 600-98-68, v_chubarov@oparina4.ru. ORCID 0000-0003-1061-8958.
- Дмитрий Юрьевич Трофимов** – д. б. н., профессор РАН, директор института репродуктивной генетики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России. +7 (916) 614-92-26, d_trofimov@oparina4.ru. ORCID 0000-0002-1569-8486.
- Андрей Александрович Быстрицкий** – к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических методов института репродуктивной генетики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России. +7 (903) 722-10-34, a_bystritskiy@oparina4.ru. ORCID 0000-0002-0340-3011.
- Андрей Евгеньевич Донников** – к. м. н., заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов института репродуктивной генетики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России. +7 (903) 684-52-47, a_donnikov@oparina4.ru. ORCID 0000-0003-3504-2406.

Поступила: 10.11.2021. Принята к печати: 05.04.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Tatiana V. Pripitnevich** – Dr. Sci. (Med.), Director of the institute of microbiology, antimicrobial therapy and epidemiology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation. +7 (495) 438-25-10, pripu1@gmail.com. ORCID 0000-0002-4126-9730.
- Alexey B. Gordeev** – Cand. Sci. (Biol.), Head of the bioinformatics analysis laboratory of the institute of microbiology, antimicrobial therapy and epidemiology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation. +7 (916) 226-86-67, gordeew@vega.protres.ru. ORCID 0000-0002-9171-5276.
- Olga D. Goncharuk** – Head of the laboratory of medical microbiology of the institute of microbiology, antimicrobial therapy and epidemiology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation. +7 (903) 172-43-98, o_goncharuk@oparina4.ru.
- Valery V. Chubarov** – Head of the clinical epidemiology unit, Department of microbiology, clinical pharmacology and epidemiology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation. +7 (926) 600-98-68, v_chubarov@oparina4.ru. ORCID 0000-0003-1061-8958.
- Dmitry Yu. Trofimov** – Dr. Sci. (Biol.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Director of the institute of reproductive genetics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation. +7 (916) 614-92-26, d_trofimov@oparina4.ru. ORCID 0000-0002-1569-8486.
- Andrey A. Bystritskiy** – Cand. Sci. (Biol.), Leading researcher of the laboratory of molecular genetic methods of the institute of reproductive genetics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation. +7 (903) 722-10-34, a_bystritskiy@oparina4.ru. ORCID 0000-0002-1569-8486.
- Andrey E. Donnikov** – Cand. Sci. (Med.), Head of the laboratory of molecular genetic methods of the institute of reproductive genetics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation. +7 (903) 684-52-47, a_donnikov@oparina4.ru. ORCID 0000-0003-3504-2406.

Received: 10.11.2021. Accepted: 05.04.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

AMSTAR 2 – инструмент оценки качества систематических обзоров

Д. В. Квашнина¹, Р. В. Полибин², Н. В. Саперкин*¹,
А. В. Светличная², Н. В. Торчинский²

¹ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, г. Нижний Новгород
ФГАОУ ВО ПМГМУ им И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Резюме

Актуальность. Систематические обзоры, отвечающие стандартам их создания, являются важнейшими аргументом при выборе тактики медицинского вмешательства и при принятии решения в различных сферах медицинской деятельности. Очевидно, что систематические обзоры нуждаются в инструментах оценки их соответствия, предъявляемым им требованиям. В таких инструментах нуждаются как составители обзоров, так и их потребители. **Цель.** Изучить особенности оценочного инструмента AMSTAR 2 для определения методологического качества систематических обзоров, посвященных исследованиям вмешательств, а также валидировать русскоязычную версию данного вопросника. **Материалы и методы.** Для проведения описательно-оценочного исследования российских систематических обзоров была использована адаптированная русскоязычная версия AMSTAR 2. Поиск русскоязычных исследований осуществляли в электронной научной библиотеке eLibrary по ключевым словам и их сочетаниями, без хронологических ограничений. Отбор публикаций (всего 10) производили случайным образом, после чего независимо тремя авторами давалась оценка их методологического качества. Согласованность экспертных оценок определяли путем расчета коэффициента по методу Дж. Флейсса, при этом под нулевой гипотезой H_0 подразумевали $k = 0$, то есть наблюдаемое согласие между рецензентами равносильно случайному согласию. Статистический анализ проводили в R 4.1.2 (RStudio 1.1.463). **Результаты.** Анализ показал, что адаптированная нами русскоязычная версия AMSTAR 2 в качестве оценочного инструмента позволяет должным образом определять методологическое качество систематических обзоров и метаанализа их потенциальную ценность для потребителей как доказательной информации в отношении эффективности медицинских вмешательств. **Вывод.** Адаптированная нами русскоязычная версия AMSTAR 2 дает возможность критически оценивать систематические обзоры не только рандомизированных контролируемых клинических испытаний, но нерандомизированных исследований. Расширенный функционал опросника позволяет однозначно определять правильность методологии написания систематического обзора и метаанализа, что поможет авторам, создающим обзоры, и в поиске качественного обзора.

Ключевые слова: систематический обзор, метаанализ, отчет, AMSTAR 2, методология

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Квашнина Д. В., Полибин Р. В., Саперкин Н. В. и др. AMSTAR 2 – инструмент оценки качества систематических обзоров. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(3): 80–89. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-80-89>.

A Russian version of AMSTAR 2: validation and guidance

DV Kvashnina¹, RV Polibin², NV Saperkin**¹, AV Svetlichnaja², NV Torchinskij²

¹Privolzhsky Research Medical University, N. Novgorod, Russian Federation

²Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. Determining the quality of a systematic review is known to be of the main criteria to consider when making a clinical decision. And various assessment tools allow you to determine this, both for the readers themselves and for those who write a systematic review. **Aim.** In this study we investigate characteristics of the AMSTAR 2 assessment tool to determine the methodological quality of systematic reviews of intervention research, as well as validated the Russian version of this questionnaire. **Materials and methods.** We used an adapted Russian version of AMSTAR 2 (our own translation) to conduct a descriptive study of systematic reviews which were made in the Russian language. The search for Russian-language studies was

* Для переписки: Саперкин Николай Валентинович, к. м. н., магистр (MSc), доцент, ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, 603074, Нижний Новгород, ул. Бурнаковская, д. 53, кв. 76. +7 (903) 847-45-89, saperkinnv@mail.ru. ©Квашнина Д. В. и др.

** For correspondence: Saperkin Nikolay V., Cand. Sci. (Med.), MSc, associate professor, Privolzhsky Research Medical University, 53-76, ul. Burnakovskaya, Nizhny Novgorod, 603074, Russia. +7 (903) 847-45-89, saperkinnv@mail.ru. ©Kvashnina DV, et al.

carried out in the electronic scientific library named «eLibrary», by keywords and their combinations, without chronological restrictions. The selection of publications (total 10) was carried out randomly. After that, the methodological quality was assessed independently by three authors. The agreement of expert assessments was measured by calculating the coefficient kappa according to the J. Fleiss' method. Under the null hypothesis H_0 we meant kappa equaled 0, that is, the observed agreement between the reviewers is tantamount to random agreement. When testing statistical hypotheses, $p \leq 0.05$ was used. Statistical analysis was carried out in R 4.1.2 (RStudio 1.1.463), using the kappaGUI and irr packages. **Results.** We have translated the AMSTAR 2 questionnaire (16 signalling questions) into Russian, as well as made terminological and methodological additions to it. The preliminary analysis showed that our Russian-language version of this evaluation tool allows us to properly assess the methodological quality of systematic reviews and meta-analyses, their potential value for consumers of evidence-based information regarding the effectiveness of medical interventions. **Conclusion.** The AMSTAR 2 methodology allows critical evaluation of systematic reviews not only of randomized controlled clinical trials, but of non-randomized trials. The extended functionality of the questionnaire, in particular its Russian version, makes it possible to unambiguously determine the correctness of the methodology for writing a systematic review and meta-analysis, which will help in finding a high-quality review and control at the writing stage.

Keywords: systematic review, meta-analysis, reporting, AMSTAR 2, methodology
No conflict of interest to declare.

For citation: Kvashnina DV, Polibin RV, Saperkin NV. et al. A Russian version of AMSTAR 2: validation and guidance. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(3): 80–89 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-80-89>.

Введение

Нарастающий поток публикаций, касающихся всех актуальных тем, относящихся к медицинским вмешательствам и другим сферам здравоохранения, увеличивает востребованность систематических обзоров. В любой медицинской сфере прибегают к систематическим обзорам, так как они имеют наивысший (I) уровень доказательности результатов и наивысший уровень убедительности доказательств (A) [1]. Такой высокий уровень систематических обзоров, а также метаанализов (разновидность обзоров и одновременно их инструмент) достигается тем, что их создание регламентировано и осуществляется высококвалифицированными экспертами. При этом надо принимать во внимание, что систематический обзор – это тоже исследование, и потому оно подвержено влиянию многих факторов, таких как: правильность постановки клинического вопроса, методологии поиска, качества оригинальных исследований, гетерогенности включенных типов дизайнов и др. [1,2].

Таким образом, высокие требования к созданию систематических обзоров (ГОСТы, стандарты, протоколы) не исключают вероятность возникновения систематических ошибок, смещения результатов и т.п. При этом важно, чтобы читатели могли делать выводы по валидным обзорам, а пишущие их контролировать правильность составления [3]. Для оценки написания существует несколько всеобъемлющих инструментов критической оценки систематических обзоров, и методика AMSTAR, например, стала популярной в России [4].

С момента публикации первого варианта опросника AMSTAR было несколько публикаций с анализом этого аналитического инструмента, замечаниями и пожеланиями. В результате разработчики AMSTAR пересмотрели и обновили исходный

вариант с тем, чтобы обеспечить возможность оценки систематических обзоров не только рандомизированных, но и нерандомизированных исследований медицинских вмешательств. Новый вариант содержит расширенные категории вопросов, которые позволяют ясно увидеть методологические ошибки в обзоре, при этом бальная система, присутствующая в первоначальном варианте потеряла свою актуальность [6,7].

Поэтому благодаря пошаговой оценке результатов обзора, направленных на критическую оценку методологии написания, AMSTAR 2 способен помочь как в написании, так и в поиске высококачественных систематических обзоров.

Цель исследования – изучить особенности оценочного инструмента AMSTAR 2 для определения методологического качества систематических обзоров, посвященных исследованиям вмешательств, а также валидировать русскоязычную версию данного вопросника.

Материалы и методы

Проведено описательно-оценочное исследование по заранее разработанному протоколу и критериям включения публикаций в систематические обзоры, посвященные рандомизированным и нерандомизированным исследованиям безопасности и эффективности медицинских вмешательств. Поиск опубликованных русскоязычных систематических обзоров осуществляли в электронной научной библиотеке eLibrary по ключевым словам и их сочетаниями без хронологических ограничений. Отбор систематических обзоров (всего 10) производили случайным образом, что обеспечивало равные шансы для выявления исследований [8–16]. По всем отобранным систематическим обзорам получены полные тексты, после чего независимо тремя экспертами производилась оценка их методологического качества. В работе была

Таблица 1. AMSTAR 2 – вопросник для критической оценки систематических обзоров рандомизированных и/или нерандомизированных исследований медицинских вмешательств

Table 1. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or nonrandomized studies of healthcare interventions, or both

1. Учтены ли в вопросах исследования и критериях включения в обзор компоненты PICO		
Для «Да»:	По желанию (рекомендуется)	
<input type="checkbox"/> Популяция <input type="checkbox"/> Вмешательство <input type="checkbox"/> Сравнение <input type="checkbox"/> Результат (исход)	<input type="checkbox"/> Дизайн исследования <input type="checkbox"/> Сроки наблюдения (например, если эффект от вмешательства ожидается только через несколько лет).	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
2. Четко ли указано, что методы были выбраны до проведения обзора, а также обоснованы ли в обзоре любые значимые отклонения от протокола?		
Для частичного «Да»: Авторы указали на наличие письменного протокола или руководства, в котором содержится следующее:	Для «Да»: То же + протокол был предварительно зарегистрирован, а также:	
<input type="checkbox"/> Исследуемый вопрос (проблема, тема) <input type="checkbox"/> Стратегия поиска <input type="checkbox"/> Критерии включения/ исключения <input type="checkbox"/> Оценка риска предвзятости (необъективности)	<input type="checkbox"/> План проведения метаанализа, при необходимости, И <input type="checkbox"/> План изучения причин гетерогенности <input type="checkbox"/> Обоснование любых отклонений от протокола	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Частичное Да <input type="checkbox"/> Нет
3. Объяснили ли авторы обзора свой выбор дизайна исследований для включения в обзор?		
Для «Да»: обзор должен удовлетворять ОДНОМУ из следующих условий: <input type="checkbox"/> Объяснение причин включения РКИ <input type="checkbox"/> ИЛИ объяснение включения только неРИ <input type="checkbox"/> ИЛИ объяснение включения РКИ и неРИ	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	
4. Использовали ли авторы обзора комплексную стратегию поиска литературы?		
Для частичного «Да» (всё перечисленное):	Для «Да», также следующее (всё из перечисленного):	
<input type="checkbox"/> Поиск минимум в 2 базах данных (соответствовавших поставленному вопросу) <input type="checkbox"/> Указаны ключевые слова и/или стратегия поиска <input type="checkbox"/> Ограничения поиска публикаций обоснованы (напр., по языку)	<input type="checkbox"/> Проводили поиск по спискам литературы в отобранных публикациях исследований <input type="checkbox"/> Искали в регистрах исследований <input type="checkbox"/> Привлекались специалисты в области исследовательского вопроса (в качестве соавторов, консультантов) <input type="checkbox"/> Поиск в серой литературе <input type="checkbox"/> Поиск исследований продолжился в течение 24 месяцев после завершения обзора	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Частичное Да <input type="checkbox"/> Нет
5. Проводили ли авторы обзора параллельный отбор исследований?		
Для «Да»: ОДНО из перечисленных: <input type="checkbox"/> Минимум два независимых эксперта согласовали свой выбор исследований и достигли консенсуса в отношении того, какие исследования следует включить в обзор. <input type="checkbox"/> ИЛИ два эксперта отобрали исследования, соответствующие критериям включения в обзор, и достигли согласия (в отношении не менее в 80 процентов отобранных исследований), а остальной отбор проводил один эксперт.		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
6. Выполняли ли авторы обзора извлечение данных параллельно?		
Для «Да»: ОДНО из перечисленных: <input type="checkbox"/> По крайней мере, два составителя обзора достигли согласия относительно того, какие данные следует извлекать из включенных исследований. <input type="checkbox"/> ИЛИ два эксперта извлекали данные из отобранных исследований и достигли согласия (каппа не менее 0,80), а из остальных исследований данные извлекал один эксперт.		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
7. Представили ли авторы обзора список исключенных исследований и обосновали ли сделанные исключения?		
Для частичного «Да»:	Для «Да», также должно быть:	
<input type="checkbox"/> Дан список всех потенциально пригодных исследований, которые были прочитаны в полнотекстовой форме, но исключены из обзора	<input type="checkbox"/> Обосновано исключение из обзора каждого потенциально релевантного исследования.	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Частичное Да <input type="checkbox"/> Нет

8. Достаточно ли подробно авторы обзора описали включенные исследования?		
Для частичного «Да» (всё перечисленное) описаны:	Для «Да», также необходимо подробное описание всего из перечисленного:	
<input type="checkbox"/> Популяция <input type="checkbox"/> Вмешательства <input type="checkbox"/> Сравнение <input type="checkbox"/> Результаты (исходы) <input type="checkbox"/> Дизайны исследования	<input type="checkbox"/> Популяция <input type="checkbox"/> Вмешательство (в т.ч. дозировки, где необходимо) <input type="checkbox"/> Сравнение (в т.ч. дозировки, где необходимо) <input type="checkbox"/> Описаны условия исследования <input type="checkbox"/> Время наблюдения	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Частичное «Да» <input type="checkbox"/> Нет
9. Использовали ли авторы обзора адекватные методы для оценки риска систематической ошибки в оригинальных исследованиях, которые были включены в обзор?		
РКИ		
Для частичного «Да» необходима оценка риска в связи с:	Для «Да», также необходима оценка риска в связи с:	
<input type="checkbox"/> Отсутствием слепого распределения И <input type="checkbox"/> Отсутствием слепой оценки исходов (не обязательно для таких показателей как смертность от всех причин)	<input type="checkbox"/> Нерандомизированным распределением И <input type="checkbox"/> Сообщаемый результат выбран из нескольких измерений или анализов указанного исхода	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Частичное Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Включены только неРИ
неРИ		
Для частично «Да»: необходима оценка риска в связи с	Для «Да», также необходима оценка риска в связи с:	
<input type="checkbox"/> Конфаундингом И <input type="checkbox"/> Систематической ошибкой отбора	<input type="checkbox"/> Методами, применявшимися для определения воздействий и исходов И <input type="checkbox"/> Отбор интересующего результата из множества измерений или анализов по указанному исходу	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Частичное Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Включены только РКИ
10. Указали ли авторы обзора источники финансирования исследований, включенных в обзор?		
Для «Да»: <input type="checkbox"/> Необходимы указания на источники финансирования отдельных исследований, включенных в обзор Примечание: сообщение о том, что авторы систематического обзора искали эту информацию, но не обнаружили, также соответствует требованиям		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
11. Если был проведен метаанализ, использовали ли авторы обзора соответствующие методы статистического обобщения результатов?		
РКИ		
Для «Да»: <input type="checkbox"/> Авторы обосновали объединение данных в метаанализе <input type="checkbox"/> И они использовали адекватные методы статистического обобщения результатов исследований с поправкой на неоднородность, если таковая имеется <input type="checkbox"/> И изучили причины неоднородности		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Метаанализ не проводился
неРИ		
<input type="checkbox"/> Авторы обосновали объединение данных в метаанализе <input type="checkbox"/> И они использовали адекватные методы статистического обобщения результатов исследований с поправкой на неоднородность, если таковая имеется <input type="checkbox"/> И авторы статистически объединили результаты неРИ, и эффекты были скорректированы с учетом конфаундинга, при этом простого объединения исходных данных не было, или же объединение необработанных данных было оправданным, когда не были доступны скорректированные оценки эффекта <input type="checkbox"/> И они предоставили обобщенные оценки эффектов отдельно для РКИ и неРИ при включении в обзор обоих дизайнов		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Метаанализ не проводился
12. Если был метаанализ, оценивали ли авторы обзора потенциальное влияние риска систематической ошибки в оригинальных исследованиях на результаты метаанализа или другого синтеза доказательств?		
Для «Да»: <input type="checkbox"/> включены только РКИ с низким риском систематической ошибки. <input type="checkbox"/> ИЛИ, если обобщенная оценка была произведена на РКИ и/или неРИ при наличии риска смещения, авторы анализировали возможное влияние риска смещения на суммарные оценки эффекта		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Метаанализ не проводился
13. Учитывались ли авторами обзора риски смещений в оригинальных исследованиях при интерпретации/обсуждении результатов обзора?		
Для «Да»: <input type="checkbox"/> включены только РКИ с низким риском систематической ошибки <input type="checkbox"/> ИЛИ, если были включены РКИ и/или неРИ со средним или высоким риском смещения, в обзоре обсуждалась вероятность влияния риска смещений на полученные результаты		<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет

14. Предоставили ли авторы удовлетворительное объяснение гетерогенности, наблюдаемой в результатах обзора?	
Для «Да»: <input type="checkbox"/> значимая неоднородность отсутствовала в результатах <input type="checkbox"/> ИЛИ, при наличии гетерогенности авторы изучали ее источники и обсуждали влияние этого факта на результаты обзора	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
15. Если авторы проводили количественный синтез, провели ли авторы обзора адекватное исследование смещения (смещение в малых исследованиях) и обсудили ли они его возможное влияние на результаты обзора?	
Для «Да»: <input type="checkbox"/> Выполнены графические или статистические тесты на предмет публикационного смещения и обсуждены вероятность и величина воздействия такого смещения	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Метаанализ не проводился
16. Сообщили ли авторы обзора о потенциальных источниках конфликта интересов, включая любое финансирование, полученное ими для проведения обзора?	
Для «Да»: <input type="checkbox"/> Авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов ИЛИ <input type="checkbox"/> Авторы описали свои источники финансирования и то, как решался вопрос с потенциальным конфликтом интересов	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет

использована собственная русскоязычная версия вопросника AMSTAR 2 (The Assessment of Multiple Systematic Reviews – Оценка различных систематических обзоров), который был разработан в Канаде в 2017 г. [6]. Этот оценочный инструмент является результатом дальнейшего развития хорошо известного вопросника AMSTAR, а также в определенной степени базируется на требованиях ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions – Риск смещений в нерандомизированных исследованиях – вмешательствах). Обновления коснулись следующих аспектов: акцент на PICO (пациент, вмешательство, сравнение, исход), подходы к изучению риска систематической ошибки в ходе обобщения доказательств, обоснование выбора дизайна исследования, а также обсуждение возможных причин и значения гетерогенности величин эффекта изучаемого вмешательства.

AMSTAR 2 состоит из 16 вопросов и позволяет оценивать систематические обзоры, в которых анализируются и обобщаются как рандомизированные (РИ), так и нерандомизированные (неРИ) исследования [7]. Как упомянуто выше, использовалась русская версия AMSTAR 2, которая полностью сохранила суть оригинала и адаптирована с учетом отечественной терминологии. Если информация по какому-либо вопросу не предоставлена, дабы избежать сомнений предложено давать ответ «нет». Вариант ответа «частично «да» приемлем, когда целесообразно указать на частичное соблюдение стандарта.

Отличительной особенностью AMSTAR 2 является отсутствие необходимости объединять ответы по отдельным элементам для получения некой общей оценки. Считается более важным учитывать оценку по каждому вопросу. В зависимости от контекста экспертам следует решить какие оценки являются наиболее важными для конкретных обзоров. Разработчиками AMSTAR 2 предложены следующие варианты общей достоверности результатов систематического обзора (в оригинальной версии англ. confidence – уверенность):

Высокая достоверность
Отсутствие или наличие одного не критического недостатка: систематический обзор дает точное и исчерпывающее изложение результатов доступных исследований, посвященных изучаемой проблеме.
Умеренная достоверность
Наличие более одного не критического недостатка, но отсутствуют критические недостатки. Систематический обзор способен предоставить точное обобщение результатов доступных исследований, которые были включены в обзор. Несколько не критических недостатков могут уменьшить доверие к обзору, и в такой ситуации бывает уместно понизить общую оценку с умеренной до низкой достоверности.
Низкая достоверность
Один критический недостаток с не критическими недостатками или без них: наличие у обзора критического недостатка, обзор не дает точного и исчерпывающего обобщения доступных исследований, посвященных интересующей проблеме.
Чрезвычайно низкая достоверность
В обзоре содержится более одного критического недостатка, имеются не критические недостатки, обзор не может предоставить точное и исчерпывающее обобщение доступных исследований.

Согласованность экспертных оценок определяли путем расчет коэффициента каппа «k» по методу Дж. Флейсса, при этом под нулевой гипотезой H₀ подразумевали k = 0, то есть консенсус экспертов равносильно случаю [2,3]. В формуле

$$k = \frac{\bar{P} - P_e}{1 - P_e}$$

P – процент наблюдаемого согласия, P_e – процентное совпадение. Коэффициент каппа показывает отношение фактически достигнутого согласия к степени согласия, достижимой сверх случайности. В качестве критического уровня значимости использовали p ≤ 0,05. Статистический анализ

проводили в среде R 4.1.2 (RStudio 1.1.463), использовали пакеты `carraGUI` и `irr`.

Результаты и обсуждение

Нами был переведен на русский язык вопросник AMSTAR 2 (табл. 1), а также внесены в него определенные дополнения, не искажающие его сути. Предварительный анализ показал, что наша русскоязычная версия AMSTAR 2 позволяет должным образом определять методологическое качество систематических обзоров и метаанализа их потенциальную ценность для потребителей доказательной информации в отношении эффективности медицинских вмешательств. Ниже приведены пояснения к 16 вопросам, AMSTAR 2.

Ниже приведены дополнительные пояснения для облегчения понимания смысла вопросов в AMSTAR 2.

Вопрос 1. Учтены ли в вопросах исследования и критериях включения в обзор компоненты PICO?

Как правило, PICO (популяция, вмешательство, контрольная группа и исход) служит основой при формулировании исследовательской цели. Иногда в эту схему добавляют еще и временные рамки (например, эффект от вмешательства ожидается только через несколько лет). Формат PICO определяет элементы, которые следует подробно описать в отчете о систематическом обзоре. Эти элементы должны позволять эксперту судить о выборе исследований и их сочетаемости, а также позволять читателю обзора определять применимость результатов к собственной практике. В публикациях не всегда компоненты PICO указаны четко, но они должны быть различимы при внимательном чтении резюме, введения и раздела, посвященного материалам и методам. Ответ «Да» на этот вопрос подразумевает, что все 4 элемента PICO так или иначе описаны в обзоре.

Вопрос 2. Четко ли указано, что методы были выбраны до проведения обзора, а также обоснованы ли в обзоре любые значимые отклонения от протокола?

Изучаемые вопросы и методы, используемые в обзоре, планируются до начала проведения обзора. Соблюдение разработанного протокола, как известно, снижает риск систематической ошибки в обзоре. Указания на действия по заранее разработанному плану могут быть, как минимум, отражены в тексте публикации (ответ «Частично да»). Ответ «Да» возможен в том случае, если авторы продемонстрировали, что до проведения обзора они разработали письменный протокол (путем ссылок на регистр или другую независимую структуру, напр., этический комитет). Обычно рецензенты сравнивают публикацию систематического обзора с зарегистрированным протоколом, если последний был доступен. При наличии отклонений от протокола, необходимо установить, было ли о них сообщено и обоснованы ли они авторами обзора. Явные расхождения, которые не удалось объяснить, требуют понижения оценки.

Вопрос 3. Объяснили ли авторы обзора свой выбор дизайна исследований для включения в обзор?

Авторам обзора надлежит указывать, следовали ли они какой-либо стратегии при включении исследований в свой обзор. Обычно (это может быть установлено на основе заявления авторов) сообщается, что обзор ограничен только РКИ или неполным описанием эффектов лечения. Это обосновывается отсутствием данных о некоторых исходах (особенно неблагоприятных), недостаточной статистической обработкой данных, нерепрезентативностью выборок и пр. Если ответ на подобный вопрос утвердительный, включение нерандомизированных исследований вмешательства (вмешательств) оправдано. Использование в обзоре только нерандомизированных исследований оправдано, когда РКИ не могут дать необходимые данные об исходах или в случае, когда обзоры РКИ уже были завершены, а обзор нерандомизированных исследований способен дополнить то, что уже известно. Включение как рандомизированных, так и нерандомизированных исследований возможно для получения исчерпывающей картины пользы и вреда, связанных с вмешательством. В этой ситуации рекомендуют, чтобы эти два типа исследований проходили оценку и были отдельно обобщались (если применим метаанализ).

Вопрос 4. Использовали ли авторы обзора комплексную стратегию поиска литературы?

Поиск публикаций исследований, как известно, проводится хотя бы в двух библиографических базах данных с указанием года и названия базы данных (напр. MEDLINE, Central, EMBASE, eLibrary). В публикации также приводятся ключевые слова и/или предметные рубрики (напр., MESH, Emtree). Полную стратегию поиска можно получить по запросу у авторов обзора. Поиски дополняются проверкой опубликованных обзоров, специализированных реестров, публикаций экспертов в конкретной области, а также просмотром списка литературы найденных исследований и при необходимости – «серой» литературы (диссертации, материалы конференций, регистры клинических испытаний и др.). Авторам обзора следует рассматривать публикации на всех доступных языках или же обосновывать введенные языковые ограничения.

Вопрос 5. Проводили ли обзора авторы параллельно отбор исследований?

Оптимальным подходом является, чтобы два автора определяли соответствие исследований критериям включения в систематические обзоры, что включает в себя проверку характеристик исследования (начиная с названия, резюме и полного текста) на соответствие элементам исследуемого вопроса. При возникновении разногласий при выборе исследования должен быть использован процесс достижения консенсуса. Если пригодность исследований определял один человек, то второй – проверяет согласие по выборке исследований,

и им необходимо получить показатель (каппа) согласованности заключений 0,80 или выше.

Вопрос 6. Выполняли ли авторы обзора извлечение данных параллельно?

Отбор публикаций для обзора производится как минимум двумя авторами, независимо друг от друга. Возникшие разногласия следует разрешить путем поиска консенсуса. В случае, если отбор проводил один эксперт, то второй – анализирует выборку исследований, показатель согласованности (каппа) между ними не может быть ниже 0,80.

Вопрос 7. Представили ли авторы обзора список исключенных исследований и обосновали ли сделанные исключения?

Этот вопрос требует от авторов обзора представления полного списка потенциально адекватных исследований с обоснованием исключения для каждого из них. Причины к исключению исследований из обзора могут быть различными: нерелевантность популяции, вмешательства или контроля. В то же время, исключение не может быть основано на риске смещения, который в процессе выполнения обзора рассматривается отдельно. Подчеркнем, что необоснованное исключение исследований может исказить результаты обзора.

Вопрос 8. Достаточно ли подробно авторы обзора описали включенные исследования?

В публикации необходимо исчерпывающее описание участников, вмешательств, контроля, результатов, дизайна, анализа, а также условий проведения исследования, чтобы читатель мог судить о том, насколько правильно организовано исследование (с учетом формата PICO) и соответствует ли изучаемой популяции и вмешательству, представляющему для него интерес. Подобные характеристики также создают основу для изучения гетерогенности эффектов вмешательства (напр., по дозе, возрастным группам, клиническим условиям и т. д.).

Вопрос 9. Использовали ли авторы обзора подходящие методы для оценки риска систематической ошибки в оригинальных исследованиях, которые были включены в обзор?

Определение риска систематической ошибки является важной частью оценки любого систематического обзора, особенно тех, которые включают нерандомизированные исследования вмешательств. Ключевой аспект такой оценки заключается в том, учли ли составители обзора риск систематической ошибки при интерпретации результатов. Когда обзор ограничивается рандомизированными контролируруемыми испытаниями, рекомендуется помнить о следующих источниках систематической ошибки и насколько оценка их риска была адекватной: проведение рандомизации, отклонения от запланированных вмешательств, пропуски данных об исходах, статистическая обработка результатов и их отбор.

В отношении нерандомизированных исследований важно отметить необходимость оценки риска на систематической основе, предпочтительно с использованием надежного оценочного инструмента. В случае использования какой-либо нестандартной методики нужно быть уверенным, что она действительно способна выявлять серьезные методологические недостатки в исследованиях. С учетом рекомендаций вопросника ROBINS-I наибольшее значение для проведения оценки риска смещений в нерандомизированных исследованиях имеют следующие варианты систематических ошибок: конфаундинг, систематическая ошибка при отборе участников, ошибка классификации и др.

Вопрос 10. Указали ли авторы обзора источники финансирования исследований, включенных в обзор?

При выполнении систематического обзора для каждого исследования, включенного в обзор, представляется важным документировать источники финансирования или фиксировать, что соответствующая информация не была предоставлена в отчете о результатах исследования.

Вопрос 11. Если был проведен метаанализ, использовали ли авторы обзора соответствующие методы статистического обобщения результатов?

В протоколе обзора необходимо четко указать принципы, на которых было основано решение о проведении метаанализа данных из включенных исследований. Если метаанализ посчитали уместным, то в случае РКИ необходимо обосновать решения авторов использовать модели с фиксированным или случайными эффектами и изложить методы, которые они намеревались использовать для изучения гетерогенности. Необходимо отметить, что в нерандомизированных исследованиях популяции сильно различаются по размеру. Если такие результаты будут объединены с результатами небольших РКИ, то в обобщенных оценках эффекта будут преобладать данные из нерандомизированных исследований. Кроме того, на результаты нерандомизированных исследований могут повлиять различные смещения, а это означает, что итоговые оценки окажутся необъективными. Очевидно, авторам обзоров необходимо оценивать отдельно разные типы исследований. Как правило, при объединении в обзоре результатов нерандомизированных исследований авторы объединяют полностью скорректированные результаты, а не статистически неverified данные. В последнем случае необходимо четкое обоснование такого шага.

Вопрос 12. Если проводился метаанализ, оценивали ли авторы обзора потенциальное влияние риска систематической ошибки в оригинальных исследованиях на результаты метаанализа или другого синтеза доказательств?

В тех случаях, когда в обзор включены только высококачественные РКИ, обсуждению потенциального влияния систематической ошибки на результаты может быть уделено не так много внимания. Но если же были использованы РКИ различного уровня доказательности, авторам с помощью регрессионного анализа или другим методом необходимо оценить их влияние на результаты исследований с низким риском систематической ошибки. В случае нерандомизированных исследований стоит оценивать только исследования с низким или умеренным риском систематической ошибки и/или только исследования с низким риском систематической ошибки (если таковые имеются). Если метаанализ не проводился, авторам необходимо предоставить определенные комментарии о вероятном влиянии риска систематической ошибки на результаты отдельных исследований.

Вопрос 13. Учитывались ли авторами обзора риски смещений в оригинальных исследованиях при интерпретации/обсуждении результатов обзора?

Даже если метаанализ и не проводился, авторам обзора необходимо учитывать влияние риска систематической ошибки в обсуждение его результатов. Это важно всегда, но особенно, когда обзоры включают рандомизированные контролируемые испытания с переменным риском систематической ошибки, а также когда выполняют обзор нерандомизированных исследований. Не следует ограничиваться лишь влиянием риска систематической ошибки на обобщенные оценки, но важно также учитывать, может ли оно объяснять различия между результатами отдельных исследований. Учет авторами риска систематической ошибки приобретает особое значение, если они дают какие-либо рекомендации по оказанию медицинской помощи.

Вопрос 14. Предоставили ли авторы удовлетворительное объяснение гетерогенности, наблюдавшейся в результатах обзора?

Существует множество потенциальных причин гетерогенности результатов как неРКИ, так и РКИ. Этими причинами могут быть: различные дизайны исследования, методы анализа, различные популяции, а также отличающаяся интенсивности вмешательств, а в случае с фармакологическими препаратами – дозировки. Кроме того, в качестве потенциальных источников гетерогенности можно рассматривать элементы PICO, а также различные систематические ошибки.

Вопрос 15. Если авторы проводили количественный синтез, провели ли авторы обзора адекватное исследование смещения (смещение в малых исследованиях) и обсудили ли они его возможное влияние на результаты обзора?

В силу своей сложности, ответ на вопрос о публикационном смещении (систематической ошибке) может вызвать трудности как у составителей конкретного обзора, так и у его рецензентов. Как правило, применяют статистические

и графические критерии, которые могут указать на присутствие публикационного смещения. Однако отрицательный результат еще не гарантирует отсутствие такого смещения ввиду недостаточной чувствительности указанных критериев. В определенной степени важность публикационного смещения зависит от контекста и условий эксперимента. Влиянию публикационного смещения с большей вероятностью могут быть подвержены спонсируемые производителем, с вероятно надежной методологией, исследования (напр., лекарственные препараты, устройства, предполагаемые токсины) по сравнению с такими же исследованиями, проведенными без зависимости от производителя. Ключевой аспект заключается в том, сделали ли авторы все возможное для выявления такого смещения путем более глубокого и интенсивного поиска литературы. Важно проверить, были ли они осведомлены о вероятном влиянии публикационного смещения на интерпретацию и обсуждение результатов, а также проводился ли анализ чувствительности.

Вопрос 16. Сообщили ли авторы обзора о потенциальных источниках конфликта интересов, включая любое финансирование, полученное ими для проведения обзора?

Систематические обзоры, финансируемые заинтересованными сторонами, могут давать результаты, которые с большей вероятностью благоприятствуют вмешательству, чем независимые обзоры. В связи с этим, авторам обзора следует сообщать как о своих прямых источниках финансирования, так и об иных связях. Обзор может быть профинансирован независимо, но авторы оказываются связаны с компаниями, производящими продукты, включенные в систематический обзор. Профессиональные конфликты интересов достаточно трудно оценить, но об этом можно судить по тому факту, что рецензенты много публиковались в рецензируемой области, и их исследования включены в систематический обзор.

Для проведения валидации вопросника было отобрано 10 систематических обзоров, каждый из которых проходил независимое рассмотрение тремя экспертами. В таблице 2 представлены результаты оценки уровней риска по 16 вопросам, а также степень согласованности экспертного мнения в количественном и качественном виде. По большинству вопросов уровень согласия колебался от среднего до высокого, при этом в ряде случаев показатель каппа достигал 1,0, т.е. является приемлемым.

Заслуживают особого внимания расхождение во мнениях экспертов по шести вопросам (вопрос 8, 1 1–15). Отметим, что по вопросу 8 оценки совпали полностью по 2 обзорам и частично (т.е. присутствовала однонаправленность, например, «частичное Да» и «Да») – по 3 обзорам. Следовательно, в 50% относительное согласие было достигнуто. Вопрос 11 достаточно объемный и подразумевает дифференцированный

Таблица 2.
Оценка согласия между 3 рецензентами

Сигнальные вопросы	Каппа Флейсса	Значение p	Интерпретация по Fleiss et al (2003)
Вопрос 1	0,733	<0,0001	Высокое
Вопрос 2	0,423	0,021	Среднее
Вопрос 3	0,464	0,011	Среднее
Вопрос 4	0,426	0,02	Среднее
Вопрос 5	0,829	<0,0001	Высокое
Вопрос 6	0,760	<0,0001	Высокое
Вопрос 7	1,0	<0,0001	Высокое
Вопрос 8	0,167	0,21	Низкое
Вопрос 9	0,529	<0,0001	Среднее
Вопрос 10	1,0	<0,0001	Высокое
Вопрос 11	0,108	0,442	Низкое
Вопрос 12	0,091	0,516	Низкое
Вопрос 13	0,375	0,04	Низкое
Вопрос 14	-0,050	0,784	Низкое
Вопрос 15	0,215	0,127	Низкое
Вопрос 16	1,0	<0,0001	Высокое

подход при рассмотрении исследований различного дизайна. По этому вопросу мнение совпало полностью по 2 обзорам (совпадение и положительных, и отрицательных ответов) и совпало частично – по 3 обзорам. Аналогичная картина наблюдалась и для вопроса 12. Отметим, что по вопросу 13 оценки совпадали полностью при изучении 7 обзоров, т.е. для подавляющего количества обзоров согласие было достигнуто. Наиболее выраженные расхождения вызывал ответ на вопрос 14. При ответе на вопрос 15 мнение совпало полностью по 5 обзорам и частично – по 3 обзорам, т.е. в большинстве случаев наблюдались однонаправленные оценки. Важной отличительной особенностью вопросов с 11 по 15 является наличие дополнительного варианта отрицательного ответа, а именно «метаанализ не проводился». Вероятно рецензенты не всегда могли учитывать этот нюанс, хотя мы обращаем внимание на смысловую значимость этой формулировки.

Заключение

Систематические обзоры исследований, в частности касающиеся медицинских вмешательств часто включают не только рандомизированные, но и нерандомизированные исследования. Методика AMSTAR остается в нашей стране популярным инструментом для критической оценки систематических обзоров рандомизированных контролируемых клинических исследований. Тем не менее, этот

подход проходил дальнейшую доработку, чтобы дать возможность оценивать систематических обзоры, в основе которых, в том числе, лежат и нерандомизированные сравнительные исследования лечебно-профилактических вмешательств. Как известно, пересмотренная методика, получившая название AMSTAR 2, сохранила 10 исходных элементов и сейчас содержит всего 16 вопросов (по сравнению с 11 в исходном вопроснике). Она имеет более простую категоризацию ответов, чем исходный AMSTAR, а общее суждение, прежде всего, формируется, исходя из наличия недостатков, или слабых мест в ключевых пунктах обзора. Поэтому важно подчеркнуть, что вопросник AMSTAR 2 не предназначен для получения некоего суммарного заключения в баллах. С учетом исключительного значения для принятия решений высококачественных систематических обзоров AMSTAR 2 может облегчить их поиск. Тем не менее, равное значение имеет и необходимость корректного и максимально подробного описания методологии и результатов систематического обзора еще на этапах подготовки отчета или рукописи стат(ьи). В связи с этим, убедительность, ясность и воспроизводимость систематического обзора во многом могут быть обеспечены соблюдением рекомендаций, которые изложены в опросном листе PRISMA 2020 (The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses – Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов).

Литература

1. Chalmers I, Hedges LV, Cooper H. A brief history of research synthesis. *Eval Health Prof.* 2002;25(1):12–37.
2. Pölkki T, Kanste O, Kääriäinen M, et al. The methodological quality of systematic reviews published in high-impact nursing journals: a review of the literature. *J Clin Nurs.* 2014;23(3–4):315–32.
3. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
4. Реброва О. Ю., Федяева В. К. Метаанализы и оценка их методологического качества. Русскоязычная версия вопросника AMSTAR. *Медицинские технологии.* 2016. № 1: С. 10–16.
5. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
6. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or nonrandomised studies of healthcare interventions, or both. Доступно на: <https://amstar.ca/docs/AMSTAR-2.pdf> Ссылка активна на 8.04.2022 г.
7. Гринь А. А., Кордонский А. Ю., Львов И. С. и др. Применение латерального ретроплеурального и ретродиафрагмального доступа у пациентов с травмой и заболеваниями позвоночника: систематический обзор и метаанализ. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2021. № 3: С. 94–103.
8. Журавлева М. В., Городецкая Г. И., Резникова Т. С. и др. Метааналитическая оценка клинической эффективности комплексного метаболического нейропротектора у больных с хронической ишемией головного мозга. *Антибиотики и химиотерапия.* 2021. № 66: С. 39–53.
9. Воронова В. М., Лебедева С. А., Секачева М. И. и др. Сравнение эффективности радио- и комбинированной радио- и иммунотерапии: систематический обзор и метаанализ. *РМЖ.* 2020. № 26(1): С. 67–73.
10. Хрыщанович В. Я., Большов А. В., Скобелева Н. Я. Ривароксабан снижает риск развития посттромботического синдрома: систематический обзор и метаанализ. *Кардиология в Беларуси.* 2021. №13(4): С.650–662.
11. Касян В. Н., Зайцев А. В., Перепанова Т. А. и др. Изучение клинико-бактериологической эффективности нифуратела при терапии инфекций мочевыводящих путей. *Систематический обзор эффективности и безопасности нифуратела для пациентов с инфекцией нижних мочевыводящих путей. Акушерство и гинекология.* 2021. № 6: С. 168–176.
12. Мазина Н. К., Мазин П. В., Ребякина Д. В. Влияние циклоферона на эффективность фармакотерапии инфекционных заболеваний широкого спектра у детей и взрослых. *Антибиотики и Химиотерапия.* 2018. № 63(11–12): С. 31–40.
13. Шельгин Ю. А., Назудов М. А., Пономаренко А. А. и др. Пероральная антибиотикопрофилактика в колоректальной хирургии (систематический обзор литературы и сетевой метаанализ). *Колоректология.* 2018. №(3): С.103–114.
14. Босиева А. Р., Ермошченкова М. В., Зикиряходжаев А. Д. и др. Систематический обзор и метаанализ результатов органосохраняющих операций после неoadъювантной терапии у больных раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал.* 2021. № 20(2): С.118–126.
15. Баранов И. И., Зароченцева Н. В., Малиновская В. В. и др. Неинвазивные методы лечения пациенток с ВПЧ-инфекцией и цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2021. №9(1): С. 31–43.
16. Буркин А. В., Свистушкин В. М., Никифорова Г. Н. и др. Глюкозаминилмурамилдипептид в терапии инфекционных заболеваний респираторного тракта. *Вестник отоларингологии.* 2019. № 84(6): С.118–131.

References

1. Chalmers I, Hedges LV, Cooper H. A brief history of research synthesis. *Eval Health Prof.* 2002;25(1):12–37.
2. Pölkki T, Kanste O, Kääriäinen M, et al. The methodological quality of systematic reviews published in high-impact nursing journals: a review of the literature. *J Clin Nurs.* 2014;23(3–4):315–32.
3. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
4. Rebrova OYu, Fedyayeva VK. Meta-analyses and evaluation of their methodological quality. Russian version of the AMSTAR questionnaire. *Medicinskie tehnologii.* 2016;1:10–16 (In Russ).
5. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
6. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or nonrandomised studies of healthcare interventions, or both. Available at: <https://amstar.ca/docs/AMSTAR-2.pdf> Available on 8.04.2022.
7. Grin AA, Kordonsky AYU, Lvov IS, et al. The use of lateral retropleural and retrodiaphragmatic access in patients with trauma and diseases of the spine: a systematic review and meta-analysis. *Voprosy neirohirurgii im. N.N. Burdenko.* 2021;3:94–103 (In Russ)
8. Zhuravleva MV, Gorodetskaya GI, Reznikova TS, et al. Meta-analytical evaluation of the clinical efficacy of a complex metabolic neuroprotector in patients with chronic cerebral ischemia. *Antibiotiki i himioterapija.* 2021;66:39–53 (In Russ).
9. Voronova VM, Lebedeva SA, Sekacheva MI, et al. Comparison of the effectiveness of radio- and combined radio- and immunotherapy: a systematic review and meta-analysis. *RMZh.* 2020;26(1):67–73 (In Russ).
10. Khryshchanovich VYa, Bolshov AV, Skobeleva NYa. Rivaroxaban reduces the risk of post-thrombotic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Kardiologija v Belarusi.* 2021;13(4):650–662 (In Russ).
11. Kasyan VN, Zaitsev AV, Perepanova TA, et al. Study of the clinical and bacteriological efficacy of nifuratel in the treatment of urinary tract infections. *Systematic review of the efficacy and safety of nifuratel in patients with lower urinary tract infection. Akusherstvo i ginekologija.* 2021;6:168–176 (In Russ).
12. Mazina NK, Mazin PV, Redkina DV, et al. Influence of cycloferon on the effectiveness of pharmacotherapy of broad-spectrum infectious diseases in children and adults. *Antibiotiki i Himioterapija.* 2018;63(11–12):31–40 (In Russ).
13. Shelygin YuA, Nagudov MA, Ponomarenko AA, et al. Oral antibiotic prophylaxis in colorectal surgery (systematic literature review and network meta-analysis). *Koloproktologija.* 2018;3:103–114 (In Russ).
14. Bosieva AR, Ermoshchenkova MV, Zikiyakhodzhaev AD, et al. Systematic review and meta-analysis of the results of breast-conserving surgery after neoadjuvant therapy in patients with breast cancer. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2021;20(2):118–126. (In Russ)
15. Baranov II, Zarochentseva NV, Malinovskaya VV, et al. Non-invasive methods of treatment of patients with HPV and cervical intraepithelial neoplasia. *Akusherstvo i ginekologija: novosti, mneniya, obuchenie.* 2021;9(1):31–43 (In Russ).
16. Burkin AV, Svistushkin VM, Nikiforova GN, et al. Glucosaminylmuramyl dipeptide in the treatment of infectious diseases of the respiratory tract. *Vestnik otolaringologii.* 2019;84(6):118–131 (In Russ).

Об авторах

- **Дарья Валерьевна Квашнина** – старший преподаватель кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России. +7 (906) 366-81-49, daria_tsariova@mail.ru.
- **Роман Владимирович Полибин** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, ФГАУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). +7 (926) 349-52-43, polibin_r_v@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0003-4146-4787.
- **Николай Валентинович Сaperкин** – к. м. н., магистр (MSc), доцент, ФТБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России. +7 (903) 847-45-89, saperkinnv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3629-4712.
- **Анастасия Владимировна Светличная** – ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, ФГАУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Министерство здравоохранения РФ (Сеченовский Университет). +7 (915) 395-51-96, svetlichnaya_a_v@staff.sechenov.ru.
- **Николай Викторович Торчинский** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, ФГАУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). +7 (926) 313-01-71, torchinsky_n_v@staff.sechenov.ru.

Поступила: 09.04.2022. Принята к печати: 25.06.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Darya V. Kvashnina** – senior teacher, Privolzhsky Research Medical University. +7 (906) 366-81-49, daria_tsariova@mail.ru.
- **Roman V. Polibin** – Cand. Sci. (Med.), associate professor, Sechenov University. +7 (926) 349-52-43, polibin_r_v@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0003-4146-4787.
- **Nikolay V. Saperkin** – Cand. Sci. (Med.), MSc, associate professor, Privolzhsky Research Medical University. +7 (903) 847-45-89, saperkinnv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3629-4712.
- **Anastasiya V. Svetlichnaya** – assistant, Sechenov University. +7 (915) 395-51-96, svetlichnaya_a_v@staff.sechenov.ru.
- **Nikolay V. Torchinsky** – Cand. Sci. (Med.), associate professor, Sechenov University. +7 (926) 313-01-71, torchinsky_n_v@staff.sechenov.ru.

Received: 09.04.2022. Accepted: 25.06.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Распространённость в мире гепатита D

В. Г. Акимкин, Ж. Б. Понежева, Х. Г. Омарова, Ю. А. Головерова,
С. В. Углева*, С. В. Шабалина

ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Актуальность. По мнению многих исследователей, гепатит D в 80–90% случаев ухудшает прогноз течения гепатита B, ускоряя фиброз и приводя к циррозу печени или к гепатоцеллюлярной карциноме. **Цель.** Представить обзор данных о распространённости гепатита D в Российской Федерации и за рубежом. **Выводы.** Гепатит D наиболее распространен в таких регионах мира, как Африка, Южная Америка, Ближний Восток, Северная Азия и в некоторых странах Средиземноморья. Среди уязвимых групп населения большая роль принадлежит лицам, употребляющим инъекционные наркотики. Положительную роль в профилактике распространения гепатита D играет вакцинация против гепатита B.

Ключевые слова: гепатит D, гепатит B, HBsAg, коинфекция, суперинфекция, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Акимкин В. Г., Понежева Ж. Б., Омарова Х. Г. и др. Распространённость в мире гепатита D. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(3): 90–95. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-90-95>.

Worldwide Prevalence of Hepatitis D

VG Akimkin**, ZB Ponezheva, KhG Omarova, YuA Goloverova, SV Ugleva, SV Shabalina

Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service on Customers Rights Protection Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

Abstract

Relevance According to many researchers, hepatitis D worsens the prognosis of hepatitis B in 80–90% of cases, accelerating fibrosis and leading to liver cirrhosis or hepatocellular carcinoma. **Aims.** To present a review of data on prevalence of hepatitis D in the Russian Federation and abroad. **Conclusions.** Hepatitis D is most common in such regions of the world as: Africa, South America, Middle East, North Asia and in some Mediterranean countries. **Conclusions.** Injecting drug users play a large role among vulnerable populations. Hepatitis B vaccination limits the spread of hepatitis D

Keywords: viral hepatitis D, viral hepatitis B, HBsAg, coinfection, superinfection, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma
No conflict of interest to declare.

For citation: Akimkin VG, Ponezheva ZB, Omarova KhG, et al. The prevalence of viral hepatitis D in the world. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(3):90–95 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-90-95>

Как известно, возможность реализации вируса гепатита D (ВГД) зависит от наличия вируса гепатита B (ВГВ) и его антигена (HBsAg). ВГД, подавляя репликацию ВГВ и экспрессию HBsAg, проявляет своё патогенное действие в виде более тяжёлого и неблагоприятного течения патологического процесса. При этом регистрируются либо коинфекция (одновременное инфицирование пациента ВГВ и ВГД), либо суперинфекция, когда инфицирование ВГД происходит у больного гепатитом B (ГВ). Это, по мнению многих исследователей, в 80–90% случаев ухудшает прогноз течения

болезни, ускоряя фиброз и приводя к циррозу печени (ЦП) или к гепатоцеллюлярной карциноме (ГКЦ) [1–6].

ВГД содержит две оболочки: наружная представлена антигеном ВГВ (HBsAg), а внутренняя – одноцепочечной РНК с дельта-антигеном.

ВГД характеризуется высокой генетической изменчивостью, исследователи выделяют 8 генотипов, в которых нуклеотидные последовательности могут различаться до 40%. Генотипы связаны с географическим положением региона. Так, генотип 1 встречается во всех регионах мира; генотипы

* Для переписки: Углева Светлана Викторовна, д. м. н., доцент, консультант организационно-методического отдела административно-управленческого подразделения ФБУН «ЦНИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (905) 360-87-77, uglevas@bk.ru. ©Акимкин В. Г. и др.

** For correspondence: Ugleva Svetlana V., Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., consultant, Organizational and methodological department, Administrative division, Central Research Institute of Epidemiology, 3a, ul. Novogireevskaya, Moscow, 111123, Russia. +7 (905) 360-87-77, uglevas@bk.ru. ©Akimkin VG, et al.

2, 3,4 – на Тайване, в Японии, Южной Америке, Якутии, а генотипы 5, 6, 7 – в Африке [7–9].

Casey J.L., et al. привели интересные данные о связи генотипа 3 ВГД с тяжелым течением болезни у военнослужащих Перу, где в 1992–1993 г. были обследованы 88 военных, размещенных в джунглях (бассейн реки Амазонки) на четырех различных базах. У 84 человек из 88 (95,5%) диагностировали ГВ, а у 54 (61,3%) – гепатит D (ГД), при этом он имел 3-й генотип, а ГВ – генотип F. У большинства из этих 54 военнослужащих заболевание протекало в тяжелой форме. Авторами сделан вывод об уникальности генотипа 3 ВГД для северной части Южной Америки (впервые этот генотип был выявлен в Перу в 1986 г.) и отмечено, что такой высокий процент выявления ВГД в этом регионе намного превышает средний показатель его распространения в общей популяции [10].

Другие авторы также отмечают связь отдельных генотипов ВГД с тяжестью течения заболевания. Так, Su C.W., et al. при обследовании 194 больных хроническим гепатитом В (ХГВ) с суперинфекцией ВГД выявили корреляцию генотипов с тяжестью болезни. За 10 лет наблюдения у 24 человек из 194 (12,3%) развился ЦП, а у 41 (21%) – ГЦК. При этом у пациентов с генотипом 1 ВГД заболевание протекало наиболее тяжело и вероятность ремиссии была ниже, чем у пациентов с другими генотипами ВГД (15% против 40%), а неблагоприятный исход и смертность были выше при генотипе 1, чем при генотипе 2 ВГД (52% против 25%) [11].

Эпидемиологическая ситуация по ГД связана с частотой регистрации ГВ, однако эта связь не абсолютна и отличается в отдельных регионах. В Российской Федерации до сих пор нет официальной регистрации ГД, и лишь популяционные исследования могут пролить свет на истинный уровень заболеваемости. Данные литературы свидетельствуют о небольшой распространённости ВГД в Европейской части РФ, в то время как на Чукотке, в Республиках Саха и Тыва он встречается гораздо чаще [2].

По мнению экспертов ВОЗ, можно выделить три группы регионов мира по частоте выявления ВГВ, а, следовательно, и HBsAg у здорового населения: 8% – гиперэндемичный, 2–7% – среднеэндемичный, менее 2% – низкоэндемичный [12]. При изучении частоты выявления HBsAg среди здорового населения Республики Тыва Исаева О. В. с соавт. обнаружили HBsAg у 8,2% населения, определив, таким образом, этот регион как гиперэндемичный (для сравнения аналогичный показатель в Свердловской области составил 1,2%, в Республике Саха (Якутия) – 2,5%) [13].

В развитых странах распространённость ВГД самая низкая. В то же время в развивающихся странах Африки, Латинской Америки и Юго-восточной Азии ВГД регистрируется наиболее часто и распространяется по всему миру путем миграции населения из эндемичных регионов. Большинство исследований определяют распространённость

ГД-инфекции среди HBsAg-позитивных лиц на уровне 5% [2,14–17].

Однако Chen H.Y., et al. приводят более высокие цифры распространённости ВГД. Был проведен поиск в интегрированных базах данных PubMed, Embase, Cochrane Library и China Knowledge Resource с 1 января 1977 г. по 31 декабря 2016 г. В исследовании были проанализированы данные примерно 40 млн человек, чтобы оценить распространённость ВГД с использованием модели случайных эффектов Дера-Саймониана-Лэрда. Данные были дополнительно классифицированы в соответствии с факторами риска. Общая распространённость ВГД составила 0,98%. Ученые обнаружили, что приблизительно 10,58% носителей HBsAg, не входящие в группы риска (потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) и группы высокого риска сексуального поведения), были коинфицированы ВГД, что в два раза превышает то, что было оценено ранее. Отмечена значительно более высокая распространённость ВГД в популяциях групп риска: до 37,57% – в популяции ПИН и до 17,01% – среди лиц высокого риска сексуального поведения. Авторы подчеркивают необходимость рутинного скрининга на ВГД и интенсификации программы вакцинации против ГВ [18].

Scarponi C.F.O., et al. представили обзор по распространённости ВГД в Южной Америке, в котором показали, что при обследовании более 71 тыс. человек почти у 3% из них был обнаружен HBsAg, при этом частота выявления антител к ВГД варьировала от 0,45% до 54%. Такой значительный разброс был связан не только с определенной страной, но и с методом скрининга ВГД. Более высокая частота обнаружения ВГД была характерна для бассейна реки Амазонки (более 30%) по сравнению с другими районами этого региона, (11%). В отдельных районах частота выявления анти-ВГД доходила до 50. Интересно отметить, что среди ПИН в Бразилии (Рио-де-Жанейро) не обнаруживался ВГД, тогда как в Перу, среди аналогичной выборки, частота выявления ВГД составил около 17% [19].

Stockdale A.J., et al. привели интересную работу о частоте выявления HBsAg в странах Африки к югу от Сахары. Были обследованы 324 человека, из них у 30 человек был обнаружен HBsAg и, эта частота выявления была выше 8%, что соответствует показателю гиперэндемичного региона. Из 30 HBsAg-позитивных лиц у 8 из них (27%) была обнаружена РНК ВГД генотипов 5–8. Авторы отмечали, что среди сельского населения частота распространения ВГД значительно больше, чем среди городского [20].

В начале 2000-х годов ГД считался в Европе «исчезающей болезнью» [21]. Однако в настоящее время значительную настороженность мирового медицинского сообщества вызывает тенденция к повышению эндемичности в отдельных странах Европы, например, на севере Испании [22].

Возможно, значимым для распространённости ВГД являются социальные условия региона. Так,

турецкие авторы приводят доказательства о связи высокой частоты выявляемости ВГД с низким социально-экономическим уровнем населения [23].

Высокий показатель распространенности ВГД отмечен в Греции. При обследовании более 2000 пациентов с ХГВ анти-ВГД выявлены почти у 5% из них. При этом было отмечено, что частота обнаружения анти-ВГД была ниже у коренных греков (2,8%), чем у иммигрантов (7,5%) или их детей (15,3%). Авторы делают вывод о том, что более благополучная ситуация у коренных греков связана с эффективными методами борьбы с ВГВ, в частности с вакцинацией, и созданием Греческого центра по контролю за инфекционными болезнями (KEELPNO). Особое внимание, по мнению исследователей, необходимо уделять лицам из группы риска – ПИН [24].

Sagnelli E., et al. отмечают, что заболеваемость ВГД за последнее время в Италии постоянно снижается, что говорит о низком уровне эндемичности этой страны. При обследовании около 2000 больных ХГВ и ЦП в 1992 г. HBsAg был выявлен у 14% из них, а при обследовании больных ГКЦ в 1997 г. – у 17%. В 2007 г. при обследовании почти 10 000 пациентов с хроническими заболеваниями печени HBsAg определялся у 13% больных. При этом доля пациентов с положительными анти-ВГД прогрессивно снижалась – с 23,4% (1987 г.) до 14,5% (1992 г.) и до 8,3% (1997 г.). Исследователи отмечают разницу в эндемичности Северной и Южной Италии. Обнадешивающие результаты были получены в 2004 г., когда частота обнаружения анти-ВГД составила 4,2%. [25,26].

Позднее другие авторы отмечают неизбежную тенденцию к повышению распространенности ВГД от 8 до 12% как во всей Европе, так и в Италии. Так, в 2007–2008 гг. в больнице Леньяно, на севере Италии, при обследовании почти 23 тыс. пациентов у 488 (2,2%) был обнаружен HBsAg, из числа которых анти-ВГД определялись у 5% из них. При этом было выявлено достоверное различие между лицами с бессимптомным течением болезни (2,1%) и больными с клинически выраженной симптоматикой (10,3%). Авторы подчеркивают, что большая часть больных с анти-ВГД+ были итальянскими пациентами, которые не были привиты против ГВ и входили в группу риска, как и лица ПИН [27,28].

Отдельное внимание необходимо уделить вопросу распространенности ГД в Великобритании. Многочисленные исследования свидетельствуют, что ГД – редкость в этой стране и имеет место только у лиц из группы риска – ПИН. С 2000–2006 гг. были обследованы почти 1000 пациентов больных ГВ, у которых у 8,5% выявлен анти-ВГД. Детальный анализ показал, что большинство больных не являлись резидентами Великобритании и родились в регионах, эндемичных по ВГД, например, в Африке (27%), в Восточной Европе (28%), на Ближнем Востоке (7%). Однако среди коренных жителей Южного Лондона также отмечена

достаточно высокая инфицированность ВГД в группе риска – ПИН. Авторы указывают на необходимость тестирования всех пациентов с ГВ на ГД [29].

Необходимо отметить, что если в Европе и в Азии рекомендуется систематическое тестирование всех HBsAg-положительных лиц на анти-ВГД, то американские рекомендации касаются необходимости такого тестирования только для людей из группы риска (ПИН, ВИЧ-инфицированные, лица из эндемичных по ВГД регионов). В США с 2012–2016 гг. проводилось тестирование 1007 HBsAg-положительных лиц на ГД, средний возраст в группе тестирования составил около 48 лет, 83% из выборки были мужчины. Анти-ВГД был обнаружен у 3,3% обследованных. Хотя США не считается эндемичным регионом по ГД, тем не менее, на западном побережье страны распространенность ГД доходит до 8%. Авторы публикаций предлагают пересмотреть действующие рекомендации и больше тестировать на ВГД, что позволит клиницистам проводить своевременную диагностику и терапию таких пациентов [30–33].

Управление здравоохранения ветеранов США в 1999–2013 г. провело первое общенациональное когортное ретроспективное исследование с участием больных ХГВ (средний возраст около 52 лет). Выявлены около 26 тыс. HBsAg-положительных человек, из них более 2 тыс. были протестированы на ВГД. В результате исследования ВГД был обнаружен у 73 больных (3,4%). При этом у 60% ветеранов регистрировался еще и гепатит С (ГС). Отмечено, что у больных с ВГД ГКЦ обнаруживался в 3 раза чаще, чем у HBsAg-положительных пациентов без ВГД. Кроме того, авторы отмечают недопустимо низкие показатели тестирования больных с ХГВ на ВГД и считают необходимым улучшение диагностики среди лиц повышенного риска [34].

Такую же идею о необходимости проведения скрининга на ГД всех больных ГВ продвигает в своей работе Gish R.G., et al. Работа проводилась в Калифорнийском Тихоокеанском медицинском центре, где были обследованы 499 больных ХГВ и у 42 (8%) был выявлен ВГД. При этом у половины из 42 больных с коинфекцией был обнаружен еще и ГС, а у 73% – ЦП. Авторы отмечают, что среди лиц, инфицированных ВГВ, ВГД и ВГС, почти 70% были кавказцами, а около 20% – выходцами из Азии. Исходя из полученных данных, авторы еще раз подчеркивают необходимость пересмотра существующих принципов скрининга на ВГД и надеются на перспективность такой установки [35].

Если перечислять высокоэндемичные регионы по ВГД, необходимо обратиться к работе Ходжаева М. с соавт., в которой приводятся настораживающие данные о крайне неблагоприятной ситуации в Республике Узбекистан. При обследовании более 3,5 тыс. HBsAg-положительных с ЦП более чем у 80% из них был выявлен анти-ВГД. В 2016, 2017, 2018 гг. распространенность ВГД составила 41%,

45% и 49% соответственно. Необходимо отметить, что средний возраст больных с ГД и с ЦП – 39 лет, что намного ниже, чем у больных ГВ (46 лет) и ГС (55 лет). Обеспокоенное правительство пришло к выводу о необходимости создания в Ташкенте Гепатологического центра, в котором будут собираться данные о вирусных гепатитах со всего Узбекистана. Это, возможно, явится основой для начала серьезных противоэпидемических мероприятий в борьбе с ГД [36].

Говоря о ГД, необходимо отметить действенные способы борьбы с этой инфекцией. Их два – этиологически эффективная терапия и повсеместная плановая вакцинация против ГВ. Что касается лечения ГД, несмотря на большое количество посвящённых этому вопросу исследований, проблема остаётся нерешённой [37–44].

Терапия ХГВ и ГД в настоящее время недостаточно эффективна. Поэтому самым надёжным способом борьбы с ГД является массовая вакцинация против ГВ. Оценить действие специфической иммунопрофилактики (особенно в эндемичном районе) является сложной задачей из-за отсутствия официальной регистрации ГД. Этому вопросу была

посвящена работа Исаевой И.В. с соавт., которые провели такую оценку в эндемичном регионе – Республике Тыва. Были обследованы более 1000 пациентов разных возрастов, в сыворотках крови которых методом ИФА определялись анти-ВГД. Анти-ВГД были обнаружены у 2,3% обследованных, при этом частота выявления анти-ВГД среди HBsAg – положительных составила более 2,8%. При этом среди детей до 7 лет, которые были рождены после начала плановой вакцинации против ГВ, не было выявлено ни одного ребенка с анти-ВГД. Авторы делают вывод об эффективности вакцинации против ГВ для профилактики ГД, даже в таком высокоэндемичном регионе [13].

Таким образом, распространённость ГД в мире достаточно высока. Даже в тех регионах, где ожидалось снижение заболеваемости, выявилась тенденция к повышению (некоторые страны Европы). Прошло почти 45 лет с момента открытия ВГД, однако до сих пор многие аспекты этой проблемы остаются нерешёнными, и дальнейшее изучение ГД для разработки терапевтических подходов остаётся актуальной задачей для здравоохранения всего мира.

Литература

1. Lerut J.P., Donatascio M., Ciccarelli O., et al. Liver transplantation and HBsAg-positive postnecrotic cirrhosis: adequate immunoprophylaxis and delta virus co-infection as the significant determinants of long-term prognosis *J Hepatol.* 1999. Vol. 30, № 4. P. 706–714. doi: 10.1016/S0168-8278(99)80203-7
2. Исаева О. В., Кюреган К. К. Вурьустый гепатит дельта: недооцененная угроза Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 8, № 2. С. 72–79. doi: 10.24411/2305-3496-2019-12010
3. Miao Z, Zhang S, Ou X, et al. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. *J Infect Dis.* 2020 Apr 27;221(10):1677–1687. doi: 10.1093/infdis/jiz633
4. Chen H.Y., Shen D.T., Ji D.Z., et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis *Gut.* 2019. Vol. 68, № 3. P. 512–521. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316661
5. Vlachogiannakos J, Papatheodoridis G.V. New epidemiology of hepatitis delta. *Liver Int.* 2020. Vol. 40, Suppl. P. 148–153. doi: 10.1111/liv.14357
6. Слепцова С. С., Малов С. И., Савилов Е. Д. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гепатоцеллюлярной карциномы в Республике Саха (Якутия) Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(3):33–40.
7. Romeo R., Perbellini R. Hepatitis delta virus: Making the point from virus isolation up to 2014. *World J Hepatol.* 2015. Vol. 7, № 22. P. 2389–2395. doi: 10.4254/wjh.v7.i22.2389.
8. Bissinger A.L., Fehrle C., Werner C.R., et al. Epidemiology and Genotyping of Patients with Chronic Hepatitis B: Genotype Shifting Observed in Patients from Central Europe *Pol J Microbiol.* 2015. Vol. 64, № 1. P. 15–21.
9. Семенов А. В., Останкова Ю. В., Ногойбаева К. А. и др. Особенности молекулярной эпидемиологии сочетанной инфекции ВГВ/ВГД в Кыргызстане. *Инфекция и иммунитет.* 2016. Т. 6, № 2. С. 141–150. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-141-150
10. Casey J.L., Niro G.A., Engle R.E., et al. Hepatitis B virus (HBV)/ hepatitis D virus (HDV) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: the roles of HDV genotype III and HBV genotype FJ *Infect Dis.* 1996. Vol. 174, № 5. P. 920–926. doi: 10.1093/infdis/174.5.920
11. Su C.W., Huang Y.H., Huo T.I., et al. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients *Gastroenterology.* 2006;130(6):1625–1635. doi: 10.1053/j.gastro.2006.01.035/
12. Ott J.J., Stevens G.A., Groeger J., et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity/ *Vaccine.* 2012. Vol. 30, № 12. P. 2212–2219. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.12.116
13. Исаева О. В., Ильченко Л. Ю., Кожанова Т. В. и др. Влияние вакцинации против гепатита В на распространённость гепатита дельта в эндемичном регионе. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2019. Т. 8, № 2. С. 36–42. doi: 10.24411/2305-34962019-12004
14. Sellier P.O., Maylin S., Brichler S., et al. Hepatitis B Virus-Hepatitis D Virus mother-to-child co-transmission: A retrospective study in a developed country. *Liver Int.* 2018. Vol. 38, № 4. P. 611–618. doi: 10.1111/liv.13556
15. Информационный бюллетень ВОЗ. *Genatium D.* Доступно на: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d>. Ссылка активна на: 30 апреля 2020.
16. Соткин В. Е., Салиенко А. А. *Genatium D.* Современное состояние проблемы и нерешённые вопросы. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2013. № 4. С. 45–49.
17. Левитан Б. Н., Дедов А. В. *Genatium дельта – 2019. Часть I: этиология, эпидемиология, особенности течения и исходы. Эффективная фармакотерапия.* 2019. Т. 15, № 18. С. 42–50. doi:10.33978/2307-3586-2019-15-18-42-50
18. Chen H.Y., Shen D.T., Ji D.Z., et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2019. Vol. 68, № 3. P. 512–521. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316661.
19. Scarponi C.F.O., Silva R.D.N.D., Souza Filho J.A., et al. Hepatitis Delta Prevalence in South America: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019. Vol. 52. P. e20180289. doi: 10.1590/0037-8682-0289-2018
20. Stockdale A.J., Chaponda M., Beloukas A., et al. Prevalence of hepatitis D virus infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2017. Vol. 5, № 11. P. e992–e1003. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30298-X
21. Gaeta G.B., Stroffolini T., Chiaramonte M., et al. Chronic hepatitis D: a vanishing Disease? An Italian multicenter study. *Hepatology.* 2000. Vol. 32, № 4 Pt 1. P. 824–827. doi: 10.1053/jhep.2000.17711.
22. Ordieres C., Navascués C.A., González-Diéguez M.L., et al. Prevalence and epidemiology of hepatitis D among patients with chronic hepatitis B virus infection: a report from Northern Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017. Vol. 29, № 3. P. 277–283. doi: 10.1097/MEG.0000000000000795
23. Değertekin H., Yalçın K., Yakut M., et al. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver Int.* 2008. Vol. 28, № 4. P. 494–498. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01673.x
24. Manesis E.K., Vourli G., Dalekos G., et al. Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: a 13-year prospective study. *J Hepatol.* 2013. Vol. 59, № 5. P. 949–956. doi: 10.1016/j.jhep.2013.07.005
25. Sagnelli E., Stroffolini T., Mele A., et al. Chronic hepatitis B in Italy: new features of an old disease—approaching the universal prevalence of hepatitis B e antigen-negative cases and the eradication of hepatitis D infection. *Clin Infect Dis.* 2008. Vol. 46, № 1. P. 110–113. doi: 10.1086/524074

26. Stroffolini T. The changing pattern of hepatitis B virus infection over the past three decades in Italy. *Dig Liver Dis.* 2005. Vol. 37, № 8. P. 622–627. doi: 10.1016/j.dld.2005.02.010
27. Zarski J.P., Marcellin P., Leroy V., et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol.* 2006. Vol. 45, № 3. P. 355–360. doi:10.1016/j.jhep.2006.03.007
28. Mele A., Mariano A., Tosti M.E., et al. Acute hepatitis delta virus infection in Italy: incidence and risk factors after the introduction of the universal anti-hepatitis B vaccination campaign. *Clin Infect Dis.* 2007. Vol. 44, № 3. P. e17–24. doi: 10.1086/510433
29. Cross T.J., Rizzi P., Horner M., et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (BD) infection in South London. *J Med Virol.* 2008. Vol. 80, № 2. P. 277–282. doi: 10.1002/jmv.21078
30. Safaie P., Razeghi S., Rouster S.D., et al. Hepatitis D diagnostics: Utilization and testing in the United States. *Virus Res.* 2018. Vol. 250. P. 114–117. doi: 10.1016/j.virusres.2018.03.013
31. Fattovich G., Giustina G., Christensen E., et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut.* Vol. 46, № 3. P. 420–426. doi: 10.1136/gut.46.3.420
32. Gish R.G., Gadano A.C. Chronic hepatitis B: current epidemiology in the Americas and implications for management. *J Viral Hepat.* 2006. Vol. 13, № 12. P. 787–798. doi: 10.1111/j.1365-2893.2006.00787.x
33. Soriano V., Sherman K.E., Barreiro P. Hepatitis delta and HIV infection. *AIDS.* 2017. Vol. 31, № 7. P. 875–884. doi: 10.1097/QAD.0000000000001424
34. Kushner T., Serper M., Kaplan D.E. Delta hepatitis within the Veterans Affairs medical system in the United States: Prevalence, risk factors, and outcomes. *J Hepatol.* 2015. Vol. 63, № 3. P. 586–592. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.025
35. Gish R.G., Yi D.H., Kane S., et al. Coinfection with hepatitis B and D: epidemiology, prevalence and disease in patients in Northern California. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013. Vol. 28, № 9. P. 1521–1525. doi: 10.1111/jgh.12217
36. Khodjaeva M., Ibadullaeva N., Khikmatullaeva A., et al. The medical impact of hepatitis D virus infection in Uzbekistan. *Liver Int.* 2019. Vol. 39, № 11. P. 2077–2081. doi: 10.1111/liv.14243
37. Фролов М. Ю., Розов В. А., Саласюк А. С. и др. Клинико-экономические аспекты применения булевертида при хроническом гепатите. *Инфекционные болезни.* 2020. Vol. 18, № 2. P. 104–111. doi: 10.20953/1729-9225-2020-2-104-111
38. Mentha N., Clement S., Negro F., et al. A review on hepatitis D: From virology to new therapies. *Journal of Advanced Research.* 2019. Vol. 17. P. 3–15. doi: 10.1016/j.jare.2019.03.009
39. Da B.L., Heller T., Koh C. Hepatitis D infection: from initial discovery to current investigational therapies *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2019. Vol. 7, № 4. P. 231–245. doi: 10.1093/gastro/goz023
40. Asselah T., Loureiro D., Tout I., et al. Future treatments for hepatitis delta virus infection. *Liver Int.* 2020. Vol. 40, № Suppl 1. P. 54–60. doi:10.1111/liv.14356
41. Левунин Б. Н., Дедов В. В. Генотип дельта-2019. Часть II: современное лечение и его перспективы. *Эффективная фармакотерапия.* 2019. Т. 15, № 28. С. 76–82. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-28-76-82
42. Gilman C., Heller T., Koh C. Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies. *World J Gastroenterol.* 2019. Vol. 25, № 32. P. 4580–4597. doi: 10.3748/wjg.v25.i32.4580
43. Hercun J., Koh C., Heller T. Hepatitis Delta: Prevalence, Natural History, and Treatments Options. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020. Vol. 49, № 2. P. 239–252. doi: 10/1016/j.gtc.2020.01.004/
44. Yurdaydin C., Abbas Z., Buti M., et al. Treating chronic hepatitis delta: The need for surrogate markers of treatments efficacy. *J Hepatol.* 2019. Vol. 70, № 5. P. 1008–1015. doi: 10.1016/j.jhep.2018.12.022

References

1. Lerut J.P., Donatiggio M., Ciccarelli O., et al. Liver transplantation and HBsAg-positive postnecrotic cirrhosis: adequate immunoprophylaxis and delta virus co-infection as the significant determinants of long-term prognosis. *J Hepatol.* 1999. Vol. 30, № 4. P. 706–714. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80203-7
2. Isaeva O.V., Kuregyn K.K. Viral hepatitis delta: an underestimated threat. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2019;8(2):72–79 (In Russ). doi: 10.24411/2305-3496-2019-12010
3. Miao Z., Zhang S., Ou X., et al. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. *J Infect Dis.* 2020 Apr 27;221(10):1677–1687. doi: 10.1093/infdis/jiz633.
4. Chen H.Y., Shen D.T., Ji D.Z., et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis *Gut.* 2019. Vol. 68, № 3. P. 512–521. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316601
5. Vlachogiannakos J., Papatheodoridis G.V. New epidemiology of hepatitis delta. *Liver Int.* 2020. Vol. 40, Suppl. P. 148–153. doi: 10.1111/liv.14357
6. Sleptsova S.S., Malov S.I., Savilov E.D., et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of Hepatocellular Carcinoma in the Republic of Saha (Yakutia). *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2020;19(3):33–40 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-30462020-19-3-33-40
7. Romeo R., Perbellini R. Hepatitis delta virus: Making the point from virus isolation up to 2014. *World J Hepatol.* 2015. Vol. 7, № 22. P. 2389–2395. doi: 10.4254/wjh.v7.i22.2389
8. Bissinger A.L., Fehrl C., Werner C.R., et al. Epidemiology and Genotyping of Patients with Chronic Hepatitis B: Genotype Shifting Observed in Patients from Central Europe. *Pol J Microbiol.* 2015. Vol. 64, № 1. P. 15–21.
9. Semenov A.V., Ostankova Yu.V., Nogoybaeva K.A., et al. Molecular epidemiology features of HBV/BD co-infection in Kyrgyzstan *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet.* 2016. Vol. 6, № 2. P. 141–150 (In Russ). doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-141-150
10. Casey J.L., Niro G.A., Engle R.E., et al. Hepatitis B virus (BD) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: the roles of BD genotype F. *J Infect Dis.* 1996. Vol. 174, № 5. P. 920–926. doi: 10.1093/infdis/174.5.920.
11. Su C.W., Huang Y.H., Huo T.I., et al. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients *Gastroenterology.* 2006;130(6):1625–1635. doi: 10.1053/j.gastro.2006.01.035/
12. Ott J.J., Stevens G.A., Groeger J., et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity *Vaccine.* 2012. Vol. 30, № 12. P. 2212–2219. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.12.116
13. Isaeva O.V., Ilchenko L.Yu., Kozhanova T.V., et al. The impact of universal vaccination against hepatitis B on the prevalence of hepatitis D in endemic region *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training].* 2019. Vol. 8, № 2. P. 36–42 (In Russ). doi: 10.24411/2305-3496-2019-12004
14. Sellier P.O., Maylin S., Brichler S., et al. Hepatitis B Virus-Hepatitis D Virus mother-to-child co-transmission: A retrospective study in a developed country. *Liver Int.* 2018. Vol. 38, № 4. P. 611–618. doi: 10.1111/liv.13556
15. Fact sheets WHO. Hepatitis D. Available: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d>. Accessed: 30 Apr 2020.
16. Syutkin V.E., Salienko A.A. Hepatitis D. The present state of the problem and unsolved problems *Epidemiology and infectious diseases. Current items.* 2013. Vol.4. P. 45–49 (In Russ).
17. Levitan B.N., Dedov A.V. Hepatitis Delta – 2019. Part I: the Aetiology, Epidemiology, Features of the Clinical Course and Outcomes. *Effective pharmacotherapy.* 2019. Vol. 15, № 18. P. 42–50 (In Russ). doi: 10/33978/2307-3586-2019-15-18-42-50.
18. Chen H.Y., Shen D.T., Ji D.Z., et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2019. Vol. 68, № 3. P. 512–521. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316601
19. Scarponi C.F.O., Silva R.D.N.D., Souza Filho J.A., et al. Hepatitis Delta Prevalence in South America: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019, Vol. 52. P. e20180289. doi: 10.1590/0037-8682-0289-2018
20. Stockdale A.J., Chaponda M., Beloukas A., et al. Prevalence of hepatitis D virus infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2017. Vol. 5, № 11. P. e992–e1003. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30298-X
21. Gaeta G.B., Stroffolini T., Chiaramonte M., et al. Chronic hepatitis D: a vanishing disease? An Italian multicenter study *Hepatology.* 2000. Vol. 32, № 4. Pt 1. P. 824–827. doi: 10.1053/jhep.2000.17711
22. Ordieres C., Navascués C.A., González-Diéguez M.L., et al. Prevalence and epidemiology of hepatitis D among patients with chronic hepatitis B virus infection: a report from Northern Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017. Vol. 29, № 3. P. 277–283. doi: 10.1097/MEG.0000000000000795
23. Değertekin H., Yağın K., Yakut M., et al. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver Int.* 2008. Vol. 28, № 4. P. 494–498. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01673.x
24. Manesis E.K., Vourli G., Dalekos G., et al. Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: a 13-year prospective study. *J Hepatol.* 2013. Vol. 59, № 5. P. 949–956. doi: 10.1016/j.jhep.2013.07.005
25. Sagnelli E., Stroffolini T., Mele A., et al. Chronic hepatitis B in Italy: new features of an old disease—approaching the universal prevalence of hepatitis B e antigen-negative cases and the eradication of hepatitis D infection. *Clin Infect Dis.* 2008. Vol. 46, № 1. P. 110–113. doi: 10.1086/524074
26. Stroffolini T. The changing pattern of hepatitis B virus infection over the past three decades in Italy. *Dig Liver Dis.* 2005. Vol. 37, № 8. P. 622–627. doi: 10.1016/j.dld.2005.02.010
27. Zarski J.P., Marcellin P., Leroy V., et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol.* 2006. Vol. 45, № 3. P. 355–360. doi:10.1016/j.jhep.2006.03.007
28. Mele A., Mariano A., Tosti M.E., et al. Acute hepatitis delta virus infection in Italy: incidence and risk factors after the introduction of the universal anti-hepatitis B vaccination campaign. *Clin Infect Dis.* 2007. Vol. 44, № 3. P. e17–24. doi: 10.1086/510433

29. Cross T.J., Rizzi P., Horner M., et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (BFD) infection in South London. *J Med Virol.* 2008. Vol. 80, № 2. P. 277–282. doi: 10.1002/jmv.21078
30. Safaie P., Razeghi S., Rouster S.D., et al. Hepatitis D diagnostics: Utilization and testing in the United States. *Virus Res.* 2018. Vol. 250. P. 114–117. doi: 10.1016/j.virusres.2018.03.013.
31. Fattovich G., Giustina G., Christensen E., et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep) Gut.* Vol. 46, № 3. P. 420–426. doi: 10.1136/gut.46.3.420
32. Gish R.G., Gadano A.C. Chronic hepatitis B: current epidemiology in the Americas and implications for management. *J Viral Hepat.* 2006. Vol. 13, № 12. P. 787–798. doi: 10.1111/j.1365-2893.2006.00787.x
33. Soriano V., Sherman K.E., Barreiro P. Hepatitis delta and HIV infection. *AIDS.* 2017. Vol. 31, № 7. P. 875–884. doi: 10.1097/QAD.0000000000001424
34. Kushner T., Serper M., Kaplan D.E. Delta hepatitis within the Veterans Affairs medical system in the United States: Prevalence, risk factors, and outcomes. *J Hepatol.* 2015. Vol. 63, № 3. P. 586–592. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.025
35. Gish R.G., Yi D.H., Kane S., et al. Coinfection with hepatitis B and D: epidemiology, prevalence and disease in patients in Northern California. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013. Vol. 28, № 9. P. 1521–1525. doi: 10.1111/jgh.12217
36. Khodjaeva M., Ibadullaeva N., Khikmatullaeva A., et al. The medical impact of hepatitis D virus infection in Uzbekistan *Liver Int.* 2019. Vol. 39, № 11. P. 2077–2081. doi: 10.1111/liv.14243.
37. Frolov M.Yu., Rogov V.A., Salasyuk A.S., et al. Clinical and economic aspects of bulevirtide use in patients with chronic hepatitis D. *Infeck. bolezni (Infectious diseases).* 2020. Vol. 18, № 2. P. 104–111 (In Russ). doi: 10.20953/1729-9225-2020-2-104-111
38. Mentha N., Clement S., Negro F., et al. A review on hepatitis D: From virology to new therapies. *Journal of Advanced Research.* 2019. Vol. 17. P. 3–15. doi: 10.1016/j.jare.2019.03.009
39. Da B.L., Heller T., Koh C. Hepatitis D infection: from initial discovery to current investigational therapies. *Gastroenterol Rep (Ox).* 2019. Vol. 7, № 4. P. 231–245. doi: 10.1093/gastro/goz023.
40. Asselah T., Loureiro D., Tout I., et al. Future treatments for hepatitis delta virus infection. *Liver Int.* 2020. Vol. 40, № Suppl 1. P. 54–60. doi:10.1111/liv.14356
41. Levitan B.N., Dedov A.V. Hepatitis Delta – 2019. Part II: Modern Treatment and Its Promise Effective pharmacotherapy. 2019. Vol. 15, № 28. C. 76–82 (In Russ). doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-28-76-82
42. Gilman C., Heller T., Koh C. Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies. *World J Gastroenterol.* 2019. Vol. 25, № 32. P. 4580–4597. doi: 10.3748/wjg.v25.i32.4580
43. Hercun J., Koh C., Heller T. Hepatitis Delta: Prevalence, Natural History, and Treatments Options. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020. Vol. 49, № 2. P. 239–252. doi: 10/1016/j.gtc.2020.01.004/
44. Yurdaydin C., Abbas Z., Buti M., et al. Treating chronic hepatitis delta: The need for surrogate markers of treatments efficacy. *J Hepatol.* 2019. Vol. 70, № 5. P. 1008–1015. doi: 10.1016/j.jhep.2018.12.022

Об авторах

- **Василий Геннадьевич Акимкин** – академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. +7 (903) 013-09-74, vgakimkin@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>
- **Жанна Бетовна Понежева** – д. м. н., заведующая клиническим отделом инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. +7 (903) 145-50-07, doktorim@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>
- **Хадизат Гаджиевна Омарова** – к. м. н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. +7 (926) 286-42-66, omarova71@inbox.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9682-2230>
- **Юлия Александровна Головерова** – лаборант-исследователь лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. +7 (901) 332-46-57, yuliya_goloverova@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4483-5993>
- **Светлана Васильевна Шабалина** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. +7 (906) 743-48-64, sv2810@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4930-5756>
- **Светлана Викторовна Углева** – д. м. н., доцент, консультант организационно-методического отдела административно-управленческого подразделения, ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. +7 (905) 360-87-77, uglevas@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1322-0155>.

Поступила: 08.04.2022. Принята к печати: 26.05.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Vasily G. Akimkin** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. +7 (903) 013-09-74, vgakimkin@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>
- **Zhanna B. Ponezheva** – Dr. Sci. (Med.), Head of the clinical department of infectious pathology Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. +7 (903) 145-50-07, doktorim@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>
- **Khadzhat G. Omarova** – Cand. Sci. (Med.), Senior researcher of the Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia. +7 (926) 286-42-66, omarova71@inbox.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9682-2230>
- **Yuliya A. Goloverova** – laboratory-researcher laboratory of healthcare-associated infections Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service on Customers Rights Protection Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia. +7 (901) 332-46-57, yuliya_goloverova@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4483-5993>
- **Svetlana V. Shabalina** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading researcher clinical department of infectious pathology Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. +7 (906) 743-48-64, sv2810@pcr.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4930-5756>
- **Svetlana V. Ugleva** – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., consultant, Organizational and methodological department, Administrative division, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. +7 (905) 360-87-77, uglevas@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1322-0155>

Received: 08.04.2022. Accepted: 26.05.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Современное состояние методов оценки безопасности и эффективности дифтерийного и столбнячного компонентов комбинированных вакцин

Е. И. Комаровская*, О. В. Перелыгина

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Резюме

Актуальность. Разработка и внедрение методов оценки эффективности (иммуногенности) и безопасности дифтерийного и столбнячного анатоксинов, входящих в состав комбинированных вакцин в календарях профилактических прививок, интенсивно проводившиеся в 1920–1970 гг., в настоящее время снова приобрели актуальность. В последние десятилетия производители вакцин, следуя концепции 3Rs (Replacement, Reduction, Refinement – замена, сокращение, усовершенствование) проводят исследования по усовершенствованию существующих методов. В отношении определения иммуногенности вакцин внимание исследователей направлено на внедрение методов, исключающих оценку устойчивости иммунизированных животных к введению летальных доз токсинов («золотой стандарт»), а также уменьшению количества животных в испытаниях. При оценке безопасности вакцин некоторые производители считают достаточно убедительными испытания, проведенные на определенных стадиях процесса производства, и исключают проверку конечного продукта на безопасность. **Цель обзора.** Провести сравнительный анализ современных методов контроля безопасности и эффективности (специфической активности) дифтерийного и столбнячного анатоксинов. **Выводы.** Анализ нормативных документов и руководств, касающихся оценки безопасности и методов определения иммуногенности дифтерийного и столбнячного анатоксинов на всех стадиях производства, Всемирной организации здравоохранения, Евросоюза, США и Японии показал, что в Российской Федерации действуют требования, аналогичные международным. Более того, в отношении методов для выявления реверсии токсичности применяют наиболее чувствительные методы и более жесткие критерии приемлемости опыта. Сопоставление характеристик различных методов позволяет сделать заключение о необходимости гармонизации отечественных и международных методов оценки безопасности и иммуногенности дифтерийного и столбнячного анатоксинов, что даст возможность не только облегчить регистрацию зарубежных вакцин в России, но и ускорить регистрацию отечественных вакцин в других странах.

Ключевые слова: специфическая безопасность, реверсия токсичности, дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин, иммуногенность, специфическая активность
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Комаровская Е. И., Перелыгина О. В. Современное состояние методов оценки безопасности и эффективности дифтерийного и столбнячного компонентов комбинированных вакцин. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(3): 96–106. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-96-106>

Current State of Methods for Control the Safety and Potency of Diphtheria Toxoid and Tetanus Toxoid in Combined Vaccines

El Komarovskaya**, OV Perelygina

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. Diphtheria toxoid (DT) and tetanus toxoid (TT) manufacturing appears as many steps process. On every stage of proceeding vaccine the control of critical points is being provided. The Parke Williams 8 strain of *Corynebacterium diphtheriae* used in Russia for producing DT, *Clostridium tetani* strain Harvard – for TT. Each culture's supernatant proceed being estimated in relevance of toxoid potency via *in vivo* and/or *in vitro* methods. To produce DT, the activity of the toxoid must be not less than 50 Lf/ml and 40 Lf/ml for TT. Toxoids must fit in the main safety conditions – absence of toxin and reversion to toxicity impossibility. In accordance with WHO recommendations, five guinea pigs are injected subcutaneously with at least 500 Lf/ml of purified diphtheria toxoid,

* Для переписки: Комаровская Елена Игоревна, ведущий эксперт лаборатории анатоксинов и антитоксических препаратов ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2. +7 (499) 190-18-18 (64-08), Komarovskaya@expmed.ru. ©Комаровская Е. И. и др.

** For correspondence: Komarovskaya Elena I., Leading Expert of the Laboratory for Toxoids and Antitoxic Sera, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. 8, Petrovsky Boulevard, building 2, Moscow, 127051, Russian Federation. +7 (499) 190-18-18, add. 6408, Komarovskaya@expmed.ru ©Komarovskaya EI, et al.

animals are observed for 42 days. By the end of observation period not the least than 80% of animals must remain alive without diphtheria intoxication (red adrenals). In Russia WHO approach was modified: guinea pigs are injected subcutaneously with purified diphtheria toxoid at a dose of at least 1500 Lf. During 42 days long observation period weight loss and animals dies must not appear. In case of death purified DT is not applicable. TT specific safety control is also carried out on guinea pigs. In accordance with WHO recommendations, five animals are injected subcutaneously with 500 Lf of purified TT. The animals are observed for 21 days daily, noting clinical signs of tetanus. If during the entire observation period no tetanus symptoms are observed in a single guinea pig and after the entire observation period 80% of the animals survives, tetanus toxoid is considered suitable for use. In Russia, the test for the absence of tetanus toxin is carried out similarly, excepting tetanus toxoid dose, which is 1500 Lf. The suitability criteria for purified TT are the absence of clinical signs of tetanus intoxication, weight loss and death of animals throughout entire observation period. Toxicity reversion tests are also provided. WHO considers guinea pig intradermal test to be suitable method for detecting diphtheria toxin, while guinea-pig methods are preferred for tetanus toxin, due to mice less sensitivity to tetanus toxin. In Russia, the most sensitive methods are used to detect the presence of toxins: intradermal administration to two guinea pigs in a volume of 0.1 ml or to one rabbit in a volume of 0.2 ml when testing diphtheria toxoid. Within four days, local reactions must not appear at the injection site. In the event of reactions, hence reversal of toxicity, the substance is rejected. When testing tetanus toxoid, five guinea pigs are injected subcutaneously into both sides of ten single human doses. Animals should be free of clinical signs of tetanus for 21 days after injection. Diphtheria and tetanus toxoids, after adsorption to a suitable adjuvant are monitored for specific safety. In accordance with WHO recommendations, at least 5 single human doses are administered subcutaneously to five guinea pigs. In case of testing adsorbed diphtheria toxoid, animals are observed for 42 days, tetanus toxoid – 21 days. The criteria for evaluating the suitability of adsorbed DT and TT are similar: during the entire observation period, animals should not show signs of diphtheria or tetanus intoxication; at the end of the observation period, at least 80% of the animals remain alive. In Russia, to test adsorbed DT and TT, five guinea pigs are injected subcutaneously with 10 single human doses. The duration of observation of animals in the DT test is 21 days, in the TT test – 30 days. The drug is considered to have passed the test if, during the entire observation period, the animals did not experience weight loss, signs of tetanus or, respectively, diphtheria intoxication, and all animals remained alive. In the event of the death of at least one animal in both cases from specific intoxication, the drug is considered not to have passed the test. Modern identifying potency (immunogenicity) of diphtheria toxoid and tetanus toxoid tests are based on determining immunized animals resistance for administration challenge toxin or evaluation of protective antibodies level in serum. In Russia to assess the potency of diphtheria toxoid (DT) and tetanus toxoid the challenge lethal method has been used for more than 60 years, challenge is based on determination of potency via its possibility to defend immunized animals from lethal doses of toxins. This method is used as «golden standard». The analysis of normative documents and guidelines of the World Health Organization, the European Union, the USA and Japan, concerning the issues of safety assessment and methods for determining the immunogenicity of diphtheria and tetanus toxoids at all stages of production, was carried out. It has been established that the approach adopted in the Russian Federation meets all international requirements. Moreover, with regard to methods for detecting reversion of toxicity, the most sensitive methods and more stringent criteria for the acceptance of experience are applied. The review presents data on methods for determining the immunogenicity of vaccines for the prevention of diphtheria and tetanus in the world. The advantages and disadvantages of some methods are reflected. The results of the analysis of these methods allow us to conclude that it is necessary to harmonize domestic and international methods for assessing the safety and immunogenicity of diphtheria and tetanus toxoids, which will make it possible not only to facilitate the registration of foreign vaccines in Russia, but also to speed up the registration of domestic vaccines in other countries.

Keywords: specific toxicity, reversion to toxicity, diphtheria toxoid, tetanus toxoid, potency assay, safety, efficacy

No conflict of interest to declare.

For citation: Komarovskaya EI, Perelegyna OV. Current state of methods for control the safety and potency of diphtheria toxoid and tetanus toxoid in combined vaccines. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(3):96–106(In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-3-96-106>

Дифтерия и столбняк известны с древнейших времен. Дифтерия часто была причиной ширококомасштабных эпидемий и высокой детской смертности. Клиническая картина столбняка, заболевания с высокой летальностью, поражающего любую возрастную группу, была подробно описана Гиппократом.

В конце XIX века были доказаны этиология и эпидемиология этих заболеваний: выявлены и описаны возбудители, показано, что оба заболевания являются токсикоинфекциями. Были получены гипериммунные лошадиные сыворотки к обоим возбудителям, что послужило началом серотерапии,

позволившей значительно снизить количество летальных исходов. В начале 1920-х гг. независимыми группами ученых были получены дифтерийный и столбнячный анатоксины. В 1927 г. Г. Рамон (G. Ramon) и К. Золлер (K. Zoeller) объединили столбнячный и дифтерийный анатоксины и доказали отсутствие между ними антигенной конкуренции при совместном введении. Г. Рамон с коллегами первыми разработали адекватные методы для оценки свойств токсинов, условий детоксикации и контроля антигенных свойств анатоксинов [1–3].

К середине 1940-х гг. дифтерийный анатоксин объединили со столбнячным анатоксином

и цельноклеточной вакциной против коклюша. В дальнейшем компоненты вакцины были адсорбированы на гидроксиде или фосфате алюминия. При этом иммуногенность дифтерийного и столбнячного анатоксинов усилилась за счет коклюшной вакцины и адъюванта [2].

В 1940–1960 гг. Национальными органами здравоохранения в разных странах были разработаны требования к качеству вакцин и методы определения их эффективности, которые значительно различались между собой.

В 1955 г. был выпущен Первый Международный стандарт адсорбированного дифтерийного анатоксина [4] и некоторые производители начали применять методы контроля эффективности дифтерийного анатоксина с использованием Международного стандарта, при этом активность анатоксина в конечном продукте выражали в международных единицах (МЕ).

Требования ВОЗ к коклюшной вакцине были сформулированы в 1963 г. [5]. В 1964 г. ВОЗ были опубликованы руководящие принципы по производству вакцин против дифтерии и столбняка [6]. Были установлены требования к токсину и анатоксину, процедуры определения безвредности и эффективности анатоксинов на отдельных стадиях производства, а также требования к готовому продукту. В 1965 г. был выпущен Первый Международный стандарт адсорбированного столбнячного анатоксина [7].

К 1978 г. в ряде стран были приняты требования ВОЗ к испытанию активности дифтерийного анатоксина, основанные на иммунизации морских свинок эталонной и тестируемой вакциной с последующим введением провокационной дозы токсина. В 1978 г. пересмотренные Требования к трехвалентным вакцинам (КДС) были сведены ВОЗ в один документ [8], который пересматривался в 1990 г., 2005 г. и 2013 г. [9–11].

С 1970 г. и до середины 1990-х гг. производство АКДС-вакцины достигло значительных объемов. Так в 1992 г. в 42 странах было 63 производителя вакцины АКДС [2]. В 1992 г. на 45-ой Всемирной ассамблее здравоохранения была принята резолюция о том, что все вакцины, используемые в национальных программах иммунизации, должны соответствовать требованиям ВОЗ. Одной из причин для принятия резолюции послужили случаи неэффективности применения столбнячного анатоксина с пониженной активностью у беременных женщин с целью профилактики неонатального столбняка [12]. В настоящее время производители, а также национальные органы-регуляторы применяют разные подходы для определения качества вакцин для профилактики дифтерии и столбняка. Некоторые следуют рекомендациям ВОЗ и процедурам Европейской фармакопеи, тогда как другие следуют процедурам Национального института здоровья (NIH), используемым в США, с изменениями или без них.

В последние годы проводится работа по созданию единых подходов для оценки качества в странах членов Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Одним из основных условий данной работы является гармонизация нормативных требований ЕАЭС с рекомендациями ведущих стран и международных организаций [13,14].

Основная **цель работы** – предоставить обзор современных методов контроля безопасности и эффективности (специфической активности) дифтерийного и столбнячного анатоксинов, провести сравнительный анализ методов.

Оценка безопасности дифтерийного и столбнячного анатоксинов

Производство дифтерийного анатоксина (ДА) и столбнячного анатоксина (СА) является многоступенчатым процессом, включающим культивирование токсин-продуцирующих штаммов *C. diphtheriae* и *C. tetani* в жидких питательных средах, отделение супернатантов, содержащих экзотоксины, детоксикацию формальдегидом, которая может выполняться до или после очистки токсина. В дальнейшем очищенные дифтерийный и столбнячный анатоксины адсорбируют на соответствующем адъюванте и вносят консервант (в случае многодозовой формы выпуска).

В соответствии с Техническим докладом ВОЗ № 800 на каждом этапе производства вакцины осуществляется контроль критических точек с помощью утвержденных методов [15]. Культуры *C. diphtheriae* и *C. tetani*, используемые для производства вакцин, контролируют на чистоту путем микроскопии или посева на соответствующие среды. В качестве вакцинных штаммов следует подобрать штамм, обладающий высоким токсинообразованием, а также способностью образовывать стабильный анатоксин. Для производства ДА многие производители используют штамм *C. diphtheriae* Park Williams 8, что соответствует рекомендациям ВОЗ. Для получения СА у ВОЗ отсутствуют рекомендации относительно штамма. Многие производители используют штамм Harvard [14]. В нашей стране для получения ДА применяют штамм *C. diphtheriae* Park Williams 8, для СА – штамм Harvard, которому в 1956 г., согласно существовавшей номенклатуре, был присвоен номер 228 [16].

Полученный супернатант каждой культуры оценивают в отношении активности содержащегося в нем токсина, используя методы *in vivo* и/или *in vitro*. Для производства ДА активность токсина должна составлять не менее 50 Lf/мл, для СА – не менее 40 Lf/мл (Lf – единица флокуляции). После конверсии токсина в анатоксин оценивают активность анатоксина.

Анатоксины должны удовлетворять главным условиям безопасности – отсутствию остаточной токсичности (специфическая безопасность) и невозможности реверсии токсических свойств.

Контроль специфической безопасности ДА проводят на морских свинках или кроликах.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ пяти морским свинкам вводят подкожно 1 мл очищенного дифтерийного анатоксина, содержащего не менее 500 Lf, наблюдают за животными в течение 42 дней [15]. Животных, погибших в этот период, подвергают аутопсии для выявления характерного признака дифтерийной интоксикации (красные надпочечники). К концу периода наблюдения должно остаться в живых не менее 80% животных без признаков дифтерийной интоксикации (потеря в массе тела).

В России подход, принятый ВОЗ, был модифицирован: увеличена доза анатоксина и выработаны более жесткие критерии приемлемости. Морским свинкам подкожно вводят очищенный дифтерийный анатоксин в дозе не менее 1500 Lf. За время наблюдения в течение 42 суток не должно наблюдаться потери массы тела и гибели животных. В случае гибели одного и более животных от дифтерийной интоксикации очищенный ДА применению не подлежит [17].

При испытаниях на кроликах животным внутрикожно вводят не менее 20 Lf очищенного ДА. Эритема диаметром более 5 мм и некроз на месте инъекции свидетельствуют о присутствии необезвреженного дифтерийного токсина.

Производители в некоторых странах для подтверждения отсутствия дифтерийного токсина в препарате используют альтернативный метод на культуре клеток Vero, подтвердив, что чувствительность данного метода не уступает чувствительности испытания на морских свинках.

Контроль специфической безопасности СА проводят также на морских свинках.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ пяти животным вводят подкожно 500 Lf очищенного столбнячного анатоксина [15]. За животными ежедневно в течение 21 дня проводят наблюдения, отмечая наличие или отсутствие клинических признаков столбнячной интоксикации (специфические параличи). Если за весь период наблюдения ни у одной морской свинки не наблюдаются симптомы столбняка и по истечении всего срока наблюдения остается в живых 80% животных, столбнячный анатоксин считается пригодным к использованию.

В России тест на отсутствие столбнячного токсина проводят аналогично, исключением является величина дозы испытуемого столбнячного анатоксина, которая составляет 1500 Lf. Критериями пригодности очищенного СА служат отсутствие клинических признаков столбнячной интоксикации, потери массы тела и гибели животных за весь период наблюдения [17].

Тест на реверсию токсичности выполняют с целью продемонстрировать, что при хранении анатоксина возврат токсических свойств невозможен.

Дифтерийный или столбнячный анатоксин разводят до концентрации как в готовом препарате и делят на две части. Одну часть инкубируют при температуре 37 ± 1 °C, вторую

часть – при температуре 5 ± 3 °C. Время инкубации составляет 42 суток для обоих анатоксинов. В некоторых странах дополнительно инкубируют при температуре 34 °C. Методам, применяемым для определения очень малых доз токсинов в субстанциях, необходимо обладать высокой чувствительностью и быть утвержденными национальным органом-регулятором. В анатоксинах должны полностью отсутствовать соответствующие токсины. ВОЗ подходящими методами для обнаружения дифтерийного токсина считает внутрикожные пробы на морских свинках, для столбнячного токсина предпочтительней методы на морских свинках, поскольку мыши менее чувствительны к столбнячному токсину [15].

В России для выявления присутствия токсинов используют наиболее чувствительные методы: внутрикожное введение двум морским свинкам в объеме 0,1 мл или одному кролику в объеме 0,2 мл при испытании дифтерийного анатоксина [18]. Ежедневно в течение четырех суток фиксируют состояние животных. В месте введения субстанции должны отсутствовать местные реакции, свидетельствующие о реверсии токсичности. В случае наличия реверсии токсичности субстанцию бракуют.

При испытании на реверсию токсичности столбнячного анатоксина пяти морским свинкам вводят подкожно 5 мл (по 2,5 мл в оба бока) субстанции, что соответствует десяти разовым дозам/прививочным дозам для человека. В течение 21 суток после инъекции у животных не должно наблюдаться клинических признаков столбняка.

В некоторых странах для выявления токсинов используют метод *in vitro* на культуре клеток Vero.

Анатоксины должны соответствовать требованиям к стерильности, быть максимально свободными от детоксицирующего агента, а также оцениваться по показателю чистоты антигена. Чистота антигена выражается в количестве флокулирующих единиц (Lf), содержащихся в одном миллиграмме белкового (недиализуемого) азота. Испытание проводят путем сравнения с Международным стандартом или с национальным образцом, откалиброванным относительно Международного стандарта: для дифтерийного анатоксина эта величина составляет 1500 Lf, а для столбнячного анатоксина – 1000 Lf на 1 мг белкового азота. В готовом препарате, в случае применения для первичной иммунизации, количество ДА не должно превышать 30 Lf в прививочной дозе (0,5 мл), СА – 25 Lf.

Если анатоксин отвечает требованиям, то добавляют адъювант, консервант (при необходимости). На данном этапе продукт контролируют на стерильность, специфическую токсичность и иммуногенную (специфическую) активность. Определяют pH и количество остаточного свободного инактивирующего агента.

Адсорбированные дифтерийный и столбнячный анатоксины также контролируют на специфическую

безопасность. В соответствии с рекомендациями ВОЗ [15] тест проводят на 5 морских свинках. Животным подкожно вводят количество анатоксина, эквивалентное по меньшей мере 5 разовым дозам для человека. При испытании адсорбированного дифтерийного анатоксина за животными наблюдают в течение 42 суток, а при испытании адсорбированного столбнячного анатоксина – 21 сутки. Критерии оценки пригодности адсорбированных ДА и СА аналогичны: в течение всего периода наблюдения животные не должны проявлять признаков дифтерийной или, соответственно, столбнячной интоксикации; по истечении срока наблюдения остается в живых не менее 80% животных.

В России для испытания адсорбированных ДА и СА пяти морским свинкам подкожно вводят по 10 разовых доз для человека. Продолжительность наблюдения за животными при испытании СА составляет 21 день, при испытании ДА – 30 дней. Препарат считается прошедшим испытание, если за весь срок наблюдения у животных не наблюдалось потери массы тела, признаков столбнячной или, соответственно, дифтерийной интоксикации и все животные остались живы. В случае гибели хотя бы одного животного в обоих случаях от специфической интоксикации препарат считают не прошедшим испытание. При гибели одного животного от неспецифической причины тест повторяют. В случае повторной гибели от неспецифической причины анатоксин не используют [18].

В действующем издании Европейской фармакопеи перечень требований к готовым формам комбинированных вакцин не содержит теста на специфическую безопасность, что дает основание зарубежным производителям исключать его из требований к качеству при выпуске препарата [19]. Однако подчеркивается, что данный тест является главным свидетельством того, что производство вакцин валидировано.

Оценка специфической активности (иммуногенности)

Методы определения специфической активности дифтерийного анатоксина, одобренные ВОЗ

Специфическую активность дифтерийного анатоксина определяют введением провокационных доз токсина иммунизированным животным или определением титра специфических антител в сыворотке крови иммунизированных животных (серологические методы) [11]. В обоих случаях расчет показателя специфической активности проводят по отношению к стандартному образцу, калиброванному в Международных единицах (МЕ), в тесте летального заражения. Результат выражают в количестве МЕ активности, содержащихся в прививочной дозе (0,5 мл). Для вакцин, используемых при первичной иммунизации, прививочная доза должна иметь активность не менее 30 МЕ (нижний предел доверительного интервала), для вакцин со

сниженным содержанием антигенов – не менее 2 МЕ.

1. Методы с введением разрешающих доз токсина

Методы основаны на сравнении уровня защиты, вызываемой у иммунизированных морских свинок, испытываемой вакциной, с уровнем защиты, которую вызывает введение референс-препарата, откалиброванного в международных единицах. Результат выражают в количестве Международных единиц (МЕ) активности, содержащихся в прививочной дозе (0,5 мл).

Существуют два метода: а) метод внутрикожных/кожно-некротических проб и б) метод летального заражения.

а) Метод кожно-некротических проб

Метод основан на способности дифтерийного анатоксина защищать иммунизированных морских свинок от дермонекротического действия дифтерийного токсина. Животных иммунизируют эквивалентными дозами референс-препарата, и испытываемой вакциной (не менее трех доз для каждого препарата). Через 28 дней проводят внутрикожные инъекции провокационных доз токсина в соответствующих концентрациях. Через 48 часов после инъекции токсина все места провокации контролируют на предмет наличия признаков специфической кожной реакции и степени их развития (гиперемия, некроз). Опыт сопровождают введением контрольных доз токсина неиммунизированным свинкам. Индивидуальные ответы каждого животного регистрируют и преобразовывают с помощью формулы углового преобразования (критерий Фишера ϕ). Расчет иммуногенной активности вакцины производят методом параллельных линий.

б) Метод летального заражения

Методом летального заражения определяют специфическую активность по способности ДА защищать иммунизированных морских свинок от заражения летальной разрешающей дозой дифтерийного токсина. Метод принят в качестве «золотого стандарта».

Животных иммунизируют аналогичными дозами референс-препарата и испытываемой вакцины (не менее трех доз для каждого препарата). Через 28 суток после иммунизации всем животным вводят разрешающую дозу токсина (100 Ld_{50} /мл). Опыт сопровождают контролем величины LD_{50} токсина на неиммунизированных животных. Наблюдают в течение 4–5 суток, регистрируя количество павших и здоровых животных. На основании полученных результатов проводят расчет иммуногенной активности дифтерийного анатоксина с помощью соответствующих статистических методов, определяя величины ED_{50} для референс-препарата (в МЕ) и испытываемой вакцины, и величину LD_{50} введенного токсина.

Применяется также упрощенный метод определения специфической активности – с одним

разведением. Он не позволяет рассчитать количественное содержание дифтерийного анатоксина в вакцине, но позволяет сделать заключение о том, что активность испытуемой вакцины значительно выше минимально требуемой. Активность подтверждают при соблюдении условий достоверности $p \geq 0,5$ (односторонний критерий Фишера).

Испытание с множественными разведениями применяют для проверки стабильности процесса производства вакцины, а также для калибровки эталонных образцов. Метод с одним разведением наиболее удобен в тех случаях, когда активность вакцины стабильна, а также неизменно и существенно превышает минимум, установленный требованиями ВОЗ.

2. Серологические методы определения специфической активности дифтерийного анатоксина

Определение активности дифтерийного анатоксина по интенсивности антителообразования у иммунизированных животных возможно двумя методами: а) методом иммуноферментного анализа (ИФА) и б) титрованием сыворотки крови на клетках Vero. В обоих случаях оценку специфической активности испытуемого лекарственного препарата проводят в параллельных испытаниях с референс-препаратом, калиброванным в МЕ.

Морских свинок иммунизируют эквивалентными дозами референс-препарата и испытуемой вакцины. В качестве отрицательного контроля формируют группу из неиммунизированных животных. Через 5–6 недель проводят забор крови и отделяют сыворотку. Затем в сыворотке иммунизированных животных определяют уровень защитных антител одним из указанных методов.

Тест может быть выполнен как с одним, так и с тремя разведениями.

а) Титрование сыворотки крови морских свинок методом ИФА

Имуноферментный анализ основан на том, что специфические противодифтерийные IgG сыворотки будут связываться с дифтерийным антигеном, сорбированным в лунках микропланшета. Связавшиеся с антигеном специфические антитела сыворотки морских свинок выявляют с помощью вторичных антител (специфичных по отношению к сыворотке морской свинки), конъюгированных с ферментами, дающими при наличии определенных субстратов цветную реакцию, которую регистрируют по показателю оптической плотности. Параллельно на микропланшете титруют стандартный образец противодифтерийной сыворотки, например «Guinea pig serum (Diphtheria and Tetanus Antitoxin, NIBSC code 98/572)» [11,20]. Кривая зависимости оптической плотности от логарифма разведения, полученная для стандартного образца противодифтерийной сыворотки, используется для дальнейших расчетов титров

антител испытуемого и референс-препарата. С ее помощью рассчитывают количество антител (титр) в сыворотке испытуемых животных в МЕ/мл. В качестве референс-препарата используют препарат с активностью (иммуногенностью), установленной методом летального заражения. Для перевода результатов испытания, полученных в виде титров специфических антител, в единицы относительной активности (иммуногенности) используют специально разработанные методы расчета с помощью компьютерных программ статистического анализа (SPSS, SAS, CombiStats). Для подтверждения подлинности полученных результатов необходимо соответствие критериям, относящимся к характеристикам калибровочной кривой (коэффициент наклона, коэффициент корреляции) и кривых зависимости доза-эффект, полученных для сыворотки каждого животного, коэффициентам вариации, линейности и параллелизму кривых доза-эффект для испытуемого и референс-препаратов и т.д.

Полученные сыворотки крови используют также для определения активности столбнячного анатоксина при иммунизации животных комбинированными вакцинами.

б) Титрование сыворотки крови морских свинок на клетках Vero

Сыворотку животных, иммунизированных испытуемой или референс-вакциной, инкубируют с дифтерийным токсином и делают серию двукратных разведений смеси в лунках микропланшета, в которые затем вносят клетки Vero. Не нейтрализованный токсин вызывает гибель клеток Vero. При полной нейтрализации токсина клетки остаются живыми, и их жизнедеятельность выявляется по закислению культуральной среды, что визуализируется степенью окраски среды. Чем больше в сыворотке защитных антител, тем большее количество разведений сыворотки проявляют положительный эффект. Полученные значения титров для каждого образца экстраполируются на кривую доза-ответ для референс-вакцины.

в) Титрование сыворотки крови мышей на клетках Vero

Мыши не чувствительны к заражению дифтерийным токсином, поэтому применение методов с введением токсина невозможно. Но определение активности ДА возможно путем обнаружения антител в сыворотке крови иммунизированных мышей методом титрования на культуре клеток Vero. Принцип и протокол проведения теста соответствуют аналогичному тесту на морских свинках.

г) Токсин-нейтрализующий тест *in vivo* (ТНТ)

В основе теста – дермoneкротическое свойство дифтерийного токсина при внутрикожном введении, которое также может использоваться для определения нейтрализующей способности антител. Для постановки теста иммунизируют

группу морских свинок или кроликов, собирают кровь, отделяют сыворотку. Сыворотки, полученные от каждого животного, объединяют в общий пул. Готовят различные разведения сыворотки, которые смешивают с фиксированным количеством дифтерийного токсина. Смесь вводят внутривожно. Эффективность ДА определяется путем сравнения дозы, необходимой для защиты животных от возникновения эритемы фиксированной дозой дифтерийного токсина, с дозой стандартного антитоксина (противодифтерийная сыворотка), калиброванной в МЕ, необходимой для обеспечения такой же защиты. Затем определяется эффективность исследуемого препарата по отношению к стандартной сыворотке и выражается в МЕ/мл.

В данном методе референс-препарат вакцины не используется, что не позволяет оценить статистическую достоверность результатов.

Методы определения специфической активности столбнячного анатоксина, одобренные ВОЗ

В Руководстве ВОЗ по контролю качества вакцины против дифтерии, столбняка и коклюша описаны методы определения специфической активности столбнячного анатоксина (СА), которые можно разделить на две группы: с применением разрешающих доз токсина и серологические – иммунохимический метод на морских свинках, серологический метод на мышах (ToBI) и токсин-нейтрализующий тест (ТНТ) [11].

1. Метод с применением разрешающих доз токсина на морских свинках и на мышах

Специфическую активность адсорбированного столбнячного анатоксина данным методом определяют по способности защищать иммунизированных животных от заражения летальной дозой столбнячного токсина и выражают в количестве Международных единиц (МЕ) активности, содержащихся в прививочной дозе (0,5 мл). Испытание возможно проводить на морских свинках и мышах, методом с одним или множественными разведениями. Протоколы проведения теста на обоих видах животных полностью аналогичны.

Животных иммунизируют аналогичными дозами референс-препарата и испытуемой вакцины. Опыт сопровождают контролем величины LD_{50}/PD_{50} токсина. Через 28 суток (некоторые лаборатории выдерживают животных от 4 до 6 недель) всем иммунизированным животным вводят разрешающую дозу столбнячного токсина. Наблюдают в течение 4 суток, регистрируя количество павших, здоровых и клинические проявления столбняка у больных животных. На основании полученных результатов проводят расчет иммуногенной активности столбнячного анатоксина с помощью соответствующих статистических методов, определяя величины ED_{50} для референс-препарата (в МЕ) и испытуемой вакцины, и величину LD_{50}/PD_{50} введенного токсина.

2. Серологические методы определения специфической активности столбнячного анатоксина

Определение уровня образования противостолбнячных антител в сыворотке иммунизированных морских свинок возможно с использованием методов: ИФА и ингибирование связывания токсина (Toxin Binding Assay – ToBI).

Морских свинок иммунизируют эквивалентными дозами референс-препарата и испытуемой вакцины в трех разведениях. В качестве отрицательного контроля формируют группу из неиммунизированных животных. Через 5–6 недель проводят забор крови. Отделяют сыворотку.

а) Титрование сыворотки крови морских свинок методом ИФА

Определение титра специфических к столбняку антител в сыворотке крови морских свинок методом ИФА и расчет иммуногенности полностью соответствует процедуре описанной для дифтерийного анатоксина.

б) Метод ингибирования связывания токсина (ToBI)

Тест ToBI основан на титровании сыворотки крови морских свинок путем инкубации с известным количеством столбнячного токсина или анатоксина. Несвязанный токсин/анатоксин определяют методом ИФА, используя противостолбнячную сыворотку для связывания со свободным токсином. Количество связанного токсина или анатоксина обнаруживают путем последовательной инкубации со специфическими IgG морской свинки, конъюгированными с пероксидазой хрена, с последующей хромогенной реакцией с субстратом тетраметилбензидина/ H_2O_2 . Специфическую активность анализируемой вакцины рассчитывают путем интерполирования результатов на кривую для стандартного образца и выражают в МЕ/мл.

в) Метод ингибирования связывания токсина (ToBI) на мышах

В соответствии с последним пересмотром рекомендаций ВОЗ (2012) [11], титрование иммунных сывороток может быть выполнено *in vitro* с помощью теста ToBI на мышах при условии, что доказана корреляция между тестом ToBI и методом летального заражения на мышах для конкретного продукта. Тест проводят методом множественных разведений. Протокол проведения теста на мышах соответствует тесту ToBI титрования сыворотки крови морских свинок.

г) Токсин-нейтрализующий тест (ТНТ) на мышах

Целью теста нейтрализации столбнячного токсина (ТНТ) является определение специфической активности столбнячного антитоксина у иммунизированных мышей путем сравнения дозы исследуемого препарата, необходимой для защиты мышей от паралитического действия столбнячного

токсина, с дозой стандартного антитоксина, калиброванного в МЕ, необходимой для обеспечения такой же защиты.

Методы определения специфической активности столбнячного и дифтерийного анатоксинов, принятые в Российской Федерации

В России для определения специфической активности столбнячного и дифтерийного анатоксинов используют два метода: один – с применением разрешающих доз токсина («метод летального заражения») [21,22] и другой – определение специфической активности по выживаемости [23,24]. Метод летального заражения используют для комбинированных вакцин и моновакцин, а также для анатоксинов, которые применяются для первичной вакцинации. Для препаратов со сниженным содержанием антигенов используют метод оценки специфической активности по выживаемости.

Исследования дифтерийного анатоксина проводят на аутбредных морских свинках, столбнячного – на аутбредных мышах.

Протоколы проведения испытаний методом летального заражения полностью соответствуют приведенным в Руководстве ВОЗ [11].

Отсутствуют требования к значению показателей активности дифтерийного и/или столбнячного компонентов со сниженным содержанием антигенов, входящих в состав вакцины. Для таких вакцин используется метод определения специфической (иммуногенной) активности по выживаемости, который заключается в том, что при введении летальных доз соответствующего токсина иммунизированным животным 100% должны остаться живыми при заражении дифтерийным токсином и не менее 70% – при заражении столбнячным токсином.

Методы определения специфической активности, принятые в других странах

Страны Евросоюза поддерживают подход, принятый ВОЗ, основанный на использовании эталонного препарата, калиброванного по международному стандарту, и выражение активности вакцины в международных единицах.

В Европейской фармакопее (ЕФ) описаны три метода определения специфической активности дифтерийного анатоксина [25]: кожно-некротических проб (метод А); летального заражения (метод В); иммунохимический (метод С), который допускает два способа определения уровня антител в сыворотке крови морских свинок: ИФА или на клетках Vero.

Для столбнячного анатоксина используют методы: летального заражения на морских свинках (метод А), летального заражения на мышах (метод В) или иммунохимический (метод С), при котором определение титра специфических к столбняку антител в сыворотке крови морских свинок возможно

двумя тестами: ИФА и ингибирования связывания токсина (ToVI) [26].

В рекомендациях японского Национального института инфекционных заболеваний эффективность дифтерийного анатоксина определяют методом летального заражения на морских свинках (с применением референс-образца) или методами титрования иммунных сывороток, таких как токсин-нейтрализующий тест *in vivo* на кроликах, титрование сыворотки крови морских свинок или мышей на культуре клеток или методом пассивной гемагглютинации. Эффективность столбнячного анатоксина определяют методом летального заражения на морских свинках или мышах или путем титрования сыворотки крови животных методом нейтрализации токсина [27].

В США для определения иммуногенности СА и ДА определяют титр соответствующих антител в сыворотке крови методом нейтрализации токсина антитоксином [11].

В таблицах 1 и 2 представлено сравнение методов оценки иммуногенности дифтерийного и столбнячного анатоксинов, используемых в мире.

Для вакцин со сниженным содержанием антигенов приняты методы и значение активности, описанные в руководствах ВОЗ и действующим изданием ЕФ.

Заключение

Сравнение методов оценки безопасности анатоксинов в России и зарубежных странах продемонстрировало, что при едином подходе к регламентирующим требованиям и используемым методам имеются различия в деталях, касающихся выбора более высоких дозировок испытуемых препаратов для обеспечения чувствительности метода и интерпретации полученных результатов в России.

Несмотря на достаточное количество методов оценки специфической активности анатоксинов только один принят как «золотой стандарт», для ДА – метод летального заражения на морских свинках, для СА – метод летального заражения на морских свинках и на мышах. Для того чтобы применять альтернативный метод, необходимо доказать корреляцию между этим методом и «золотым стандартом» для конкретного продукта.

Разработка альтернативных методов, в частности серологических, была продиктована появлением новых аналитических методов и принятой в Европе концепцией 3Rs («TreeRs»): Replacement, Reduction, Refinement – замена, сокращение, усовершенствование. Главной целью этих методов являлась разработка способа оценки иммуногенности без применения специфических токсинов, сокращение числа используемых животных, оценка возможности использовать одних и тех же животных для определения иммуногенности нескольких антигенов в рутинном контроле.

Метод иммуноферментного анализа позволяет использовать одних и тех же морских свинок

Таблица 1. Методы оценки иммуногенности дифтерийного анатоксина в составе вакцин и анатоксинов
Table 1. Methods for assessing the immunogenicity of diphtheria toxoid in the combined vaccines

Наименование метода Method		Руководство ВОЗ Manual WHO	Государственная фармакопея Российской Федерации Russian pharmacopoeia	Европейская фармакопея European pharmacopoeia	Фармакопея США USP	Фармакопея Японии Japan pharmacopoeia
Метод летального заражения Lethal Challenge Method		+	+	+	-	+
Метод кожных проб Intradermal Challenge Method		+	-	+	-	-
Метод по выживаемости Survival method		-	+	-	-	-
Токсин-нейтрализующий тест Toxin neutralisation test	Морские свинки Guinea pig	+	-	-	+	-
	Кролики Rabbit	+	-	-	+	+
Определение титра антител в сыворотке крови животных Determination of Antibodies	ИФА (морские свинки) ELISA (guinea pig sera)	+	-	+	-	-
	На культуре клеток Vero (кровь морской свинки) Vero cell toxin neutralisation test (guinea pig sera)	+	-	+	-	+
	На культуре клеток Vero (кровь мыши) Vero cell toxin neutralisation test (mice sera)	+	-	-	-	+
	Пассивной гемагглютинации Passive hemagglutination method	-	-	-	-	+

Примечание: + метод описан в национальной фармакопее; - метод отсутствует в национальной фармакопее.
 Note: + the method is described in the national pharmacopoeia; - the method is not in the national pharmacopoeia.

для определения иммуногенности и дифтерийного, и столбнячного анатоксинов. Кроме того, метод исключает применение токсинов в анализе. В коллаборативных испытаниях под эгидой ВОЗ было продемонстрировано, что уровень антител против столбняка и дифтерии в сыворотке иммунизированных животных прямо пропорционален протективной активности вакцины и индукция иммунного ответа у морских свинок сопоставима с ответом у людей [28,29].

В качестве альтернативного метода определения эффективности адсорбированного дифтерийного анатоксина ВОЗ рекомендует применять серологический метод с использованием клеток Vero. Недостатком этого метода является необходимость определять минимальную цитопатическую дозу для каждого исследования, что объясняется высокой чувствительностью клеток Vero к дозе токсина. Чувствительность культуры может существенно варьировать для каждой серии.

Следует отметить, что иммуноферментные методы оценки специфической активности вакцин имеют ряд особенностей. ИФА – это многоступенчатый процесс, в который вовлечены компоненты (как правило, антитела) различного происхождения, которые не являются коммерческими и, следовательно, не стандартизованы. Чувствительность метода также не стандартизована и различна у разных производителей. Оценка и анализ результатов ИФА проводят с использованием специально разработанных статистических программ. Для подтверждения достоверности полученных результатов необходимо выполнение всех предложенных критериев их оценки. В случае несоответствия критериям требуется повторное проведение анализа.

Рассматривая описанные методы, можно сделать заключение, что тесты с использованием токсинов для оценки степени защиты иммунизированных животных дают более четко выраженный и прямой ответ о протективной активности

Таблица 2. Методы оценки иммуногенности столбнячного анатоксина в составе вакцин и анатоксинов
Table 2. Methods for assessing the immunogenicity of tetanus toxoid in the combined vaccines

Наименование метода Method		Руководство ВОЗ Manual WHO	Государственная фармакопея Российской Федерации Russian pharmacopoeia	Европейская фармакопея European pharmacopoeia	Фармакопея США USP	Фармакопея Японии Japan pharmacopoeia
Метод летального заражения Lethal Challenge Method	На морских свинках Guinea pig	+	+	+	-	+
	На мышах Mice	+	-	+	-	+
Метод по выживаемости Survival method		-	+	-	-	-
Токсин-нейтрализующий тест Toxin neutralisation test		+	-	-	+	+
Определение титра антител в сыворотке крови животных Determination of Antibodies	ИФА (морские свинки) ELISA (guinea pig sera)		+	-	+	-
	ToBI Мыши Mice sera	Морские свинки Guinea pig sera	+	-	+	-
				+	-	-

Примечание: + метод описан в национальной фармакопее; - метод отсутствует в национальной фармакопее.
 Note: + the method is described in the national pharmacopoeia; - the method is not in the national pharmacopoeia.

препарата и обладают высокой стабильностью. В то же время результаты, полученные методами ИФА или с помощью клеток Vero, требуют статистических преобразований с применением компьютерных программ. Данные методы также являются более финансово затратными, т.к. требуют большого количества коммерческих реактивов и стандартов, являются более длительными и трудозатратными.

Метод оценки специфической активности по выживаемости, принятый в России для вакцин со сниженным содержанием антигенов, также как и метод оценки специфической активности по величине титра специфических антител (ТНТ), принятый в США, отличаются от общепринятого подхода к оценке специфической активности подобных вакцин. Недостатком российского метода является отсутствие требований к величине специфической активности, выраженной

в международных единицах. Методом США определяют только титр токсиннейтрализующих антител, что также не позволяет оценить иммуногенность вакцин в международных единицах активности.

Изучение современных материалов по оценке безопасности и определению эффективности дифтерийного и столбнячного анатоксинов позволяет заключить, что отсутствие единых общепринятых методов определения иммуногенности вакцин против дифтерии и столбняка приводит к проблемам с международным обменом вакцинами из-за трудностей во взаимном признании результатов тестирования. Очевидна необходимость гармонизации отечественных и международных методов оценки иммуногенности дифтерийного и столбнячного анатоксинов, что позволит не только облегчить регистрацию зарубежных вакцин в России, но и ускорить регистрацию отечественных вакцин в других странах.

Литература

- Plotkin SL, Plotkin SA. A Short History of Vaccination. In: Plotkin SA, Walter AO, Paul AO, et al. Plotkin's Vaccines, 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, [2018] ©2018 eBook. P. 1–15.
- Tejpratap SP, Wharton T, Wharton M. Diphtheria Toxoid. In: Plotkin SA, Walter AO, Paul AO, et al. Plotkin's Vaccines, 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, [2018] ©2018 eBook. P. 261–275.
- Roper MH, Wassilak SGF, Scobie HM, et al. Tetanus Toxoid. In: Plotkin SA, Walter AO, Paul AO et al. Plotkin's Vaccines, 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, [2018] ©2018 eBook. P. 1052–1079.
- World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Technical Report Series. 9th report: WHO TRS N°108: 1955.
- World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Technical Report Series. 16th report: WHO TRS N°274: 1963.
- World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Technical Report Series. 17th report: WHO TRS N°293: 1964.
- World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Technical Report Series. 16th report: WHO TRS N°329: 1965.
- World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Technical Report Series. 30th report: WHO TRS N°638: 1979.
- World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Technical Report Series. 17th report: WHO TRS N°800: 1990. Annex 2. Requirements for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines.
- World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Technical Report Series. 17th report: WHO TRS N°927: 2005. Annex 5. Recommendations for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines (Amendments 2003).
- Manual for Quality Control of Diphtheria, Tetanus and Pertussis Vaccines, World Health Organization 2013. Ordering code: WHO/IVB/11.11.
- Сорок пятая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения: Женева, 4-14 Мая 1992 г.: резолюции и решения: приложения. Всемирная организация здравоохранения. Номер документа: WHA45/1992/REC/1. Доступно на: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/203139>. Ссылка активна на 12 декабря 2021.
- Алексеева И. А., Перельгина О. В., Колышкина Е. Д. Оценка стабильности производства коклюшного, дифтерийного и столбнячного компонентов АКДС-вакцины с помощью контрольных карт Шухарта. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2021;21(4):256–265. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-4-256-265>

14. Гаврилова Н. А., Олефир Ю. В., Меркулов В. А. и др. Взаимозаменяемость вакцин: проблемы и перспективы. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2021;21(3):142-157. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-3-142-157>
15. World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. *Technical Report Series.* 40th report: WHO TRS N°800: 1989.
16. Каталог штаммов, выпуск пятый, Clostridia. Кравченко А. Т., Черткова Ф. А., ред. Государственный контрольный институт медицинских биологических препаратов им. Л. А. Тарасевича. Москва; 1963.
17. Фармакопейная статья 3.3.1.0010.15 Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная, Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т.4; 2018.
18. Фармакопейная статья 3.3.1.0002.15 Анатоксин дифтерийно-столбнячный адсорбированный (АДС-анатоксин), Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т.3; 2015.
19. Diphtheria and Tetanus vaccine (adsorbed), version 01/2021:0444. Ph. Eur. 10th Edition. Strasbourg, France: Council of Europe; European Pharmacopoeia online, www.pheur.edqm.eu/home
20. The National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) [Электронный ресурс] URL: <https://www.nibsc.org/documents/ifu/98-572.pdf>
21. Общая фармакопейная статья 1.7.2.0003.15 Иммуногенность адсорбированного дифтерийного анатоксина, Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т.2; 2018.
22. Общая фармакопейная статья 1.7.2.0004.15 Иммуногенность адсорбированного столбнячного анатоксина, Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т.2; 2018.
23. Фармакопейная статья 3.3.1.0003.15 Анатоксин дифтерийно-столбнячный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигенов (АДС-М-анатоксин), Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т.4; 2018.
24. Фармакопейная статья 3.3.1.0004.15 Анатоксин дифтерийный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигена (АД-М-анатоксин), Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т.4; 2018.
25. Assay of diphtheria vaccine (adsorbed), general chapter 2.7.6 version 01/2008:20706. Ph. Eur. 10th Edition. Strasbourg, France: Council of Europe; European Pharmacopoeia online, www.pheur.edqm.eu/home
26. Assay of tetanus vaccine (adsorbed), general chapter 2.7.8 version 01/2008:20708. Ph. Eur. 10th Edition. Strasbourg, France: Council of Europe; European Pharmacopoeia online, www.pheur.edqm.eu/home
27. Minimum requirements for biological products National Institute of Infectious Diseases Japan, 2006. <https://ntp.niehs.nih.gov/iccvam/methods/biologics/vaccine/japan-minreqs.pdf>
28. World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. WHO/BS/09.2123. Collaborative Study: Calibration of Replacement WHO International Standard for Diphtheria Toxoid Adsorbed.
29. World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. WHO/BS/10.2150. International Collaborative Study: Calibration of Replacement WHO International Standard for Tetanus Toxoid Adsorbed.

References

1. Plotkin SL, Plotkin SA. A Short History of Vaccination. In: Plotkin SA, Walter AO, Paul AO, et al. *Plotkin's Vaccines*, 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, [2018] ©2018 eBook. P. 1–15.
2. Tejpratap SP, Wharton T, Wharton M. Diphtheria Toxoid. In: Plotkin SA, Walter AO, Paul AO, et al. *Plotkin's Vaccines*, 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, [2018] ©2018 eBook. P. 261–275.
3. Roper MH., Wassilak SGF, Scobie HM et al. Tetanus Toxoid In: Plotkin SA, Walter AO, Paul AO, et al. *Plotkin's Vaccines*, 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, [2018] ©2018 eBook. P. 1052–1079.
4. World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. *Technical Report Series.* 9th report: WHO TRS N°108: 1955.
5. World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. *Technical Report Series.* 16th report: WHO TRS N°274: 1963.
6. World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. *Technical Report Series.* 17th report: WHO TRS N°293: 1964.
7. World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. *Technical Report Series.* 16th report: WHO TRS N°329: 1965.
8. World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. *Technical Report Series.* 30th report: WHO TRS N°638: 1979.
9. World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. *Technical Report Series.* 17th report: WHO TRS N°800: 1990. Annex 2. Requirements for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines.
10. World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. *Technical Report Series.* 17th report: WHO TRS N°927: 2005. Annex 5. Recommendations for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines (Amendments 2003).
11. Manual for Quality Control of Diphtheria, Tetanus and Pertussis Vaccines, World Health Organization 2013.
12. Forty-fifth World Health Assembly resolutions and decisions, annexes Geneva, 4-14 May 1992. Number of document WHA45/1992/REC/1. World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/203139> Accessed: 12 Dec 2021 (In Russ.).
13. Alekseeva IA, Perelygina OV, Kolyshkina ED. Estimation of production consistency of diphtheria, tetanus, and pertussis components of the DTP vaccine using Shewhart charts BIOpreparations. *Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2021;21(4):256–265 (In Russ.). doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-4-256-265
14. Gavrilova N.A., Olefir Yu.V., et al. Vaccine interchangeability: problems and prospects. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2021;21(3):142–157 (In Russ.). doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-3-142-157
15. World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. *Technical Report Series.* 40th report: WHO TRS N°800: 1989.
16. Strains catalog, fifth issue, Clostridia. Ed.: Kravchenko A.T., Chertkova F.A. State Control Institute of Medical Biological Products named after L.A. Tarasovich. Moscow; 1963 (In Russ.).
17. Pharmacopoeia monograph 3.3.1.0010.15 Pertussis (whole cell)-diphtheria-tetanus vaccine, adsorbed. The State Pharmacopoeia of Russian Federation 14 ed. P. 4. Moscow; 2018 (in Russ.).
18. Pharmacopoeia monograph 3.3.1.0002.15 Diphtheria-tetanus vaccine, adsorbed. The State Pharmacopoeia of Russian Federation 13 ed. P. 3. Moscow; 2015 (in Russ.).
19. Diphtheria and Tetanus vaccine (adsorbed), version 01/2021:0444. Ph. Eur. 10th Edition. Strasbourg, France: Council of Europe; European Pharmacopoeia online. Available at: www.pheur.edqm.eu/home
20. The National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC). Available at: <https://www.nibsc.org/documents/ifu/98-572.pdf>
21. General pharmacopoeia monograph 1.7.2.0003.15. Potency assay of diphtheria vaccine (adsorbed). The State Pharmacopoeia of Russian Federation 14 ed. P. 2. Moscow; 2018 (in Russ.).
22. General pharmacopoeia monograph 1.7.2.0004.15. Potency assay of tetanus vaccine (adsorbed). The State Pharmacopoeia of Russian Federation 14 ed. P. 2. Moscow; 2018 (in Russ.).
23. Pharmacopoeia monograph 3.3.1.0003.15 Diphtheria and tetanus vaccine (adsorbed, reduced antigens content). The State Pharmacopoeia of Russian Federation 14 ed. P. 4. Moscow; 2018 (in Russ.).
24. Pharmacopoeia monograph 3.3.1.0004.15 Diphtheria vaccine (adsorbed, reduced antigens content). The State Pharmacopoeia of Russian Federation 14 ed. P. 4. Moscow; 2018 (in Russ.).
25. Assay of diphtheria vaccine (adsorbed), general chapter 2.7.6 version 01/2008:20706. Ph. Eur. 10th Edition. Strasbourg, France: Council of Europe; European Pharmacopoeia online. Available at: www.pheur.edqm.eu/home
26. Assay of tetanus vaccine (adsorbed), general chapter 2.7.8 version 01/2008:20708. Ph. Eur. 10th Edition. Strasbourg, France: Council of Europe; European Pharmacopoeia online. Available at: www.pheur.edqm.eu/home
27. Minimum requirements for biological products National Institute of Infectious Diseases Japan, 2006. Available at: <https://ntp.niehs.nih.gov/iccvam/methods/biologics/vaccine/japan-minreqs.pdf>
28. World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. WHO/BS/09.2123. Collaborative Study: Calibration of Replacement WHO International Standard for Diphtheria Toxoid Adsorbed.
29. World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. WHO/BS/10.2150. International Collaborative Study: Calibration of Replacement WHO International Standard for Tetanus Toxoid Adsorbed.

Об авторах

- **Елена Игоревна Комаровская** – ведущий эксперт лаборатории анатоксинов и антитоксических препаратов ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», Москва, Россия. +7 (499) 190-18-18 (64-08), Komarovskaya@expmed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9035-6072>
- **Ольга Викторовна Перельгина** – к. м. н., начальник лаборатории анатоксинов и антитоксических препаратов ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», Москва, Россия. +7 (499) 190-18-18 (64-15), Perelgina@expmed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5029-3751>

Поступила: 19.01.2022. Принята к печати: 01.03.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Elena I. Komarovskaya** – Leading Expert of the Laboratory for Toxoids and Antitoxic Sera, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia. +7 (499) 190-18-18 (64-08), Komarovskaya@expmed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9035-6072>
- **Olga V. Perelygina** – Cand. Sci. (Med.), Head of the laboratory for Toxoids and Antitoxic Sera, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia. +7 (499) 190-18-18 (64-08), Perelgina@expmed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5029-3751>

Received: 19.01.2022. Accepted: 01.03.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-107-116>

Энтеровирусный везикулярный стоматит с экзантемой: эпидемиологические особенности и вакцинопрофилактика

Ю. С. Сытая*, А. Я. Миндлина

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Резюме

Актуальность. В РФ регистрируются эпидемические вспышки энтеровирусного везикулярного стоматита (ЭВС) с экзантемой, характеризующиеся вовлечением детей и тяжелым течением. Кроме того, РФ граничит с Восточной и Юго-Восточной Азией (свыше 2 млн госпитализаций с диагнозом «ЭВС с экзантемой»), что предопределяет высокий риск заноса возбудителя инфекции на территорию страны. При этом во всем мире уровень летальности варьирует и может составлять от 6,46 до 51,0 на 100 тыс. населения. **Цель.** По данным литературы проанализировать эпидемиологические характеристики ЭВС с экзантемой в РФ и мире, а также перспективы вакцинопрофилактики данной инфекции. **Выводы.** По данным современной литературы, ЭВС с экзантемой – наиболее распространенная клиническая форма ЭВИ, которая отличается высокой гетерогенностью возбудителей. На протяжении последних лет заболеваемость ЭВИ во многих субъектах РФ характеризуется тенденцией к росту. Наиболее неблагоприятная эпидемическая ситуация в РФ наблюдается на территории Дальневосточного федерального округа, где регистрируется наибольшее количество случаев ЭВИ. В 2018 г. в Сахалинской обл. выявлено 1058 случаев ЭВИ (222,6 случаев на 100 тыс.). В структуре ЭВИ в РФ преобладают экзантемные формы, герпангина и гастроэнтерит. Следует рассматривать вопрос о введении вакцинации детского населения, поскольку на территории РФ ежегодно регистрируются подъемы заболеваемости ЭВИ в различных регионах. В Китае по эпидемическим показаниям уже применяются вакцины против EV-A71. Активная циркуляция возбудителей ЭВС с экзантемой в Азиатско-Тихоокеанском регионе может повлиять на распространение ЭВИ на территории РФ, поскольку повышается риск завозных случаев инфекции и формирования эпидемических очагов групповой заболеваемости.

Ключевые слова: обзор, энтеровирусный везикулярный стоматит с экзантемой, эпидемическая ситуация, вакцины, вакцинопрофилактика

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Сытая Ю. С., Миндлина А. Я. Энтеровирусный везикулярный стоматит с экзантемой: эпидемиологические особенности и вакцинопрофилактика. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(3):107-116. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-107-116>

Enterovirus vesicular stomatitis with exanthema: Epidemiological Features and Vaccination

YuS Sytaya**, AYa Mindlina

Sechenov University, Russia

Abstract

Relevance. Hand, foot and mouth disease (HFMD) is a disease that is extremely relevant for the Russian Federation. According to modern data, epidemic outbreaks of severe course involving a large number of children are registered in the Russian Federation. At the same time, the mortality rate varies worldwide and can range from 6.46 to 51.00 per 100 thousand population. In addition, the fact that the Russian Federation borders with East and Southeast Asia annually increases the risk of HFMD entering the territory of Russia. Every year, the disease causes more than 2 million hospitalizations in Asia. **Aims.** According to the literature, to analyze the epidemiological characteristics of HFMD in the Russian Federation and the world, as well as the prospects for vaccination of this infection. To achieve this goal, open sources hosted in the electronic databases PubMed, Medline and e-Library were used. Publications on enterovirus infection for the period from 2014 to 2022 are analyzed. The WHO (Western Pacific Region) statistics on HFMD were also used. **Results.** According to the modern literature, HFMD is the most common clinical form of enterovirus infection, which is characterized by high heterogeneity of pathogens. Over the past few years, the incidence of enterovirus infection in many subjects of the Russian Federation has been characterized by an upward trend. The most unfavorable epidemic

* Для переписки: Сытая Юлия Сергеевна, студентка Института Общественного Здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана (Сеченовский Университет), 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д.2, стр.2. +7 (901) 778-24-37, julia.98.med.university@mail.ru. ©Сытая Ю. С. и др.

** For correspondence: Sytaya Yulia S., student of Institute of Public Health (Sechenov University), 2/2, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia. +7 (901) 778-24-37, julia.98.med.university@mail.ru. ©Sytaya Yu, et al.

situation in the Russian Federation is observed on the territory of the Far Eastern Federal District, where the largest number of cases of enterovirus infection is registered. In 2018, 1058 cases of enterovirus infection were detected in the Sakhalin region (222.6 cases per 100 thousand). The structure of enterovirus infection in the Russian Federation is dominated by exanthemic forms, herpangina and gastroenteritis. It is necessary to consider the introduction of vaccination of the child population, since rises in the incidence of enterovirus infection in various regions are registered annually on the territory of the Russian Federation. Vaccines against EV-A71 are already being used in China for epidemic indications. The active circulation of HFMD in the Asia-Pacific region may affect the spread of enterovirus infection in the territory of the Russian Federation, as the risk of imported cases of infection and the formation of epidemic foci of group morbidity increases.

Keywords: review, enterovirus vesicular stomatitis with exanthema, epidemic situation, vaccines, vaccination

No conflict of interest to declare.

Для цитирования: Sytaya YuS, Mindlina AYa. Enterovirus vesicular stomatitis with exanthema: Epidemiological Features and Vaccination. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(3):107–116. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-107-116>

Введение

Энтеровирусный везикулярный стоматит (ЭВС) с экзантемой – энтеровирусная инфекция (ЭВИ), обусловленная различными серотипами энтеровирусов (ЭВ) [1]. В последние два десятилетия данная инфекция стала крайне актуальна, поскольку имеет клинические, эпидемиологические и этиологические характеристики, отличающиеся от предполагаемых первоначально. Длительное время считалось, что ЭВС с экзантемой является легким заболеванием, однако в настоящее время ситуация значительно изменилась [2]. Голицына Л. Н. с соавт. (2019) сообщают, что ЭВИ характеризуется полиморфизмом клинических форм и проявлений. Известно, что возбудители ЭВИ различаются по клиническим проявлениям и тяжести течения, при этом регистрируются как случаи бессимптомной инфекции и легких лихорадочных состояний, так и мультисистемных проявлений, которые сопровождаются поражением сердечно-сосудистой системы и ЦНС. Ежегодно повышается риск формирования новых штаммов ЭВ с повышенной нейровирулентностью, которые обладают выраженным эпидемическим потенциалом [3]. По данным Zhang C, et al. (2018), большинство случаев ЭВС с экзантемой протекает в легкой форме и самоограничено. Однако регистрируются случаи тяжелого течения с развитием энцефалита, асептического менингита, острых вялых параличей и сердечно-легочной недостаточности [4]. Более того, по данным Кокоревой С. П. с соавт. (2019), течение инфекции может осложняться развитием миокардита и сепсиса вирусной этиологии [5].

ЭВС с экзантемой относят к наиболее актуальной клинической форме ЭВИ в Китае, имеющей наибольшую протяженность границ с РФ, что повышает риск завозных случаев и формирования эпидемических очагов групповой заболеваемости [6]. В последнее десятилетие в Восточной и Юго-Восточной Азии регистрируются множественные вспышки ЭВС с экзантемой [7]. Chen M, et al. (2021) сообщают, что с января 2008 г. по июнь 2019 г. зарегистрировано 22,54 млн случаев ЭВС с экзантемой, из которых 3 704 случая завершились

летальным исходом [8]. В Китае, по данным Chen C, et al. (2017), ЭВС с экзантемой входит в первую пятерку инфекций по уровню зарегистрированных смертей [9]. В последние годы показатель заболеваемости ЭВС с экзантемой в Китае составляет 37,01–205,06 на 100 тыс. населения [10]. По данным Wang X, et al. (2021), уровень летальности варьирует от 6,46 до 51,0 на 100 тыс. населения [11]. Xu S, et al. (2020) сообщают, что возраст больных ЭВС с экзантемой варьирует от неонатального периода до 70 лет [12], однако наиболее восприимчивой популяцией являются дети в возрасте до 5 лет [13]. Согласно данным Hu P, et al. (2020), наибольший вклад (90%) в структуру заболеваемости вносит детское население [14]. Более того, Jin Y, et al. (2021) подчеркивают, что для детей в возрасте до 5 лет характерна самая высокая частота поражений ЦНС [15]. Важно отметить, что среди взрослого населения наблюдаются лишь случаи спорадической заболеваемости. Известно, что факторами риска развития ЭВС с экзантемой являются мужской пол, несоблюдение правил личной гигиены и высокая частота социальных контактов [16]. Поступает все больше данных о тяжелых вспышках ЭВИ, вызванных энтеровирусом 71 типа (EV-A71). Известно, что EV-A71 обладает выраженными нейротропизмом, формируя эпидемический подъем заболеваемости [17]. В Китае разработаны и внедрены в практику три инактивированные вакцины для специфической профилактики ЭВС с экзантемой среди детского населения, эффективные в отношении EV-A71 [18].

Полиморфизм клинической картины, риск формирования более агрессивных нейровирулентных штаммов и развития случаев тяжелого течения среди детского населения младшего возраста повышают эпидемиологическую значимость возбудителей ЭВИ, в частности ЭВС с экзантемой во всем мире, в том числе и на территории РФ.

Цель настоящей работы – по данным литературы проанализировать эпидемиологические характеристики ЭВС с экзантемой в РФ и мире, а также перспективы вакцинопрофилактики данной инфекции. Для достижения поставленной цели

использованы открытые источники, размещенные в электронных базах данных PubMed, Medline и e-Library. Проанализированы публикации по ЭВИ за период с 2014 по 2022 гг., а также база ВОЗ (Western Pacific Region) по ЭВС с экзантемой.

Эпидемическая ситуация на территории РФ и в мире

Активизация эпидемического процесса неполио ЭВИ на протяжении последних лет, по данным Алимова А. В. с соавт. (2020), регистрируется во всем мире. Важно отметить, что значимость возбудителей данной инфекции обусловлена высокой активностью эпидемического процесса, а также изменчивостью и контагиозностью [19]. Действительно, по данным Rui J, et al. (2021), нынешняя эпидемическая ситуация по ЭВС с экзантемой в мире остается неблагоприятной, поскольку сохраняется устойчивый тренд к росту уровня заболеваемости. Несмотря на то, что для большинства случаев ЭВС с экзантемой характерно самоограниченное течение без развития тяжелых жизнеугрожающих осложнений, уровень смертности от данной инфекции может достигать 1,8% [20]. Так, на территории РФ, по данным Лукашева А. Н. с соавт. (2018), наблюдается подъем заболеваемости ЭВИ, а также регистрируются эпидемические очаги групповой заболеваемости. Более того, существует высокий риск завоза высоковирулентных штаммов на территорию РФ, что в совокупности определяет значимость надзора за ЭВИ во всех субъектах страны [21]. Owino CO, et al. (2019) сообщают, что ЭВС с экзантемой характеризуется циклическим течением [22]. Что касается РФ, то, согласно данным Кокоревой С.П. с соавт. (2019), в большинстве субъектов страны многолетняя динамика заболеваемости ЭВИ характеризуется циклическостью с интервалом в 3–4 года [5]. Zhao Z, et al. (2022) сообщают, что для заболеваемости ЭВС с экзантемой характерна сезонность с полугодовыми пиками активности, включая основной пик весной и в начале лета, за которым следует меньший пик в осенний период [23]. По данным Chen C, et al. (2020), для внутригодовой динамики заболеваемости ЭВС с экзантемой характерна выраженная летне-осенняя сезонность на территориях с умеренным климатом и весенне-осенняя – с субтропическим. Сезонные колебания заболеваемости свидетельствуют о влиянии факторов окружающей среды [9]. Xie L, et al. (2021) отмечают, что распространенность ЭВС с экзантемой в разных странах и регионах зависит от климатических условий [24]. Например, в Краснодарском крае, по данным Мартыновой Г. П. с соавт. (2016), в летне-осенний период регистрируется максимальное число случаев ЭВИ, при этом водный фактор является ведущим [25]. Романенкова Н. И. с соавт. (2021) подтверждают, что в летне-осенний период на всей территории РФ регистрируются сезонные подъемы заболеваемости. Однако

следует отметить, что вспышки ЭВИ могут также наблюдаться в течение всего года [26].

ЭВС с экзантемой относят к инфекциям с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Существуют различные точки зрения на роль разных путей передачи ЭВИ. Большинство авторов придерживаются мнения, что контактно-бытовой путь передачи является ведущим [16]. Передача возбудителя осуществляется через грязные руки, предметы обихода и детские игрушки. Инкубационный период (ИП) ЭВС с экзантемой составляет от 3 до 5 дней, но может пролонгироваться до 14 суток. Заразный период приходится на окончание ИП. Длительность выделения вируса в окружающую среду зависит от штамма и тяжести течения инфекции. Например, в случае инфицирования EV-A71, вирус может выделяться из ротоглотки до 4 недель и до 6–12 недель – с фекалиями больного [16,27]. По данным Ding L, et al. (2021), восприимчивость населения к ЭВС с экзантемой всеобщая, однако случаи заболевания в основном регистрируются среди младенцев и маленьких детей в возрасте до 5 лет [28]. Царькова С. А. с соавт. (2018) сообщают, что с учетом высокой устойчивости возбудителя в окружающей среде, а также возможности длительного вирусоносительства, завозные случаи ЭВС с экзантемой представляют эпидемическую угрозу, особенно для детских коллективов [29].

По данным Xu Y, et al. (2020), этиологическими агентами ЭВС с экзантемой является широкий спектр вирусов рода *Enterovirus* семейства *Picornaviridae*. По антигенным характеристикам ЭВ подразделяются на четыре вида: EV-A, EV-B, EV-C и EV-D [30]. Nguyet LA, et al. (2020) сообщают, что в качестве возбудителей, имеющих наибольшее эпидемиологическое значение, выделяют EV-A71 и вирусы Коксаки (CVA-6, CVA-10 и CV-A16) [31]. В течение последних лет, согласно данным Кокоревой С.П. с соавт. (2019), в России регистрируется активная смена серотипов, что подчеркивает гетерогенность возбудителей ЭВИ. Например, если в 2013 г. на территории РФ преобладали ECHO-вирусы (3,6,9,11,16,18 типов), EV-A71c4, CV-A5 и CV-A9, то в 2016 г. наиболее эпидемиологически значимыми были CV-A6, CV-A16 и ECHO-30. При этом EV-A71 был ассоциирован лишь с единичными случаями ЭВИ [5]. По данным Голицыной Л.Н. и соавт. (2019), в РФ у лиц с экзантемными формами ЭВИ наиболее часто регистрируют EV-A71, CV-A2–CV-A8, CV-A10 и CV-A16 [32]. Согласно данным Akhmadishina LV, et al. (2014), на территории РФ до 2013 г. не регистрировалось ни одной вспышки ЭВС с экзантемой или нейроинфекции, вызванной EV-A71. В исследовании было показано, что серопревалентность к EV-A71 на территории РФ среди детей от 1 до 2 лет составила от 5–20%, при этом среди детей 3–5 лет была ожидаемо выше (19–27%) и различалась между регионами РФ. Статистически достоверная

более высокая серопревалентность к EV-A71 наблюдалась в Якутии (41%), Хабаровском крае (45%) и Тыве (83%) [33]. Симованьян Э.Н. с соавт. (2015) отмечают, что в Ростовской обл. в 2015 г. выявлен существенный прирост заболеваемости ЭВИ, ассоциированный с EV-A71 (14,52 на 100 тыс.) [34]. Уровень инцидентности ЭВИ в Красноярском крае в том же году составил 8,12 на 100 тыс., превысив средние показатели по РФ. Мартынова Г. П. с соавт. (2016) сообщают, что подобная ситуация связана с увеличением количества территорий со спорадической заболеваемостью ЭВИ. Кроме того, повысился уровень выявляемости инфекции. Свыше 95% ЭВИ диагностированы у детей (37,7 на 100 тыс. детского населения). Показано, что случаи тяжелого течения с вовлечением ЦНС сопровождались развитием асептических менингитов, энцефалитов, синдрома Гийена-Барре и миелопатий. Ретроспективный анализ менингитов у 454 детей выявил «чистый» менингит у 68,4% и у 32,6% – сочетание менингита с экзантемой, герпангиной, диареей и миалгией [25]. В течение последнего десятилетия вспышки ЭВС с экзантемой, обусловленные CV-A16, регистрировались в Мурманской, Новгородской и Ленинградской обл., при этом в эпидемический процесс были вовлечены дети дошкольного возраста. Романенкова Н. И. с соавт. (2017) сообщают, что в 2016 г. выявлен эпидемический подъем заболеваемости ЭВИ с преобладанием различных клинических форм. Например, в Саратовской обл. показатель заболеваемости превысил среднемноголетий на 88%. Максимальный уровень заболеваемости на территории РФ был зарегистрирован в Мурманской обл. (19,3 на 100 тыс.) [35]. Анализ заболеваемости ЭВИ, проведенный Сапега Е. Ю. с соавт. (2019) в семи субъектах Сибирского федерального округа (Красноярский и Забайкальский край, Иркутская обл., республики Тыва, Алтай, Бурятия и Хакасия), показал, что в анализируемый период (2006–2018 гг.) на данных территориях уровень инцидентности варьировал от 5,4 (2013 г.) до 23,2 на 100 тыс. (2016 г.). Эпидемический процесс характеризовался волнообразным течением, однако выраженных подъемов уровня инцидентности не зарегистрировано. В данном исследовании была обнаружена тенденция к росту заболеваемости ЭВИ при оценке многолетней динамики. В 2017 г. на территории РФ зарегистрировано 23 959 случаев ЭВИ (16,4 на 100 тыс.). Максимальный уровень заболеваемости выявлен в Республике Бурятия (29,3 на 100 тыс.). Лидирующим регионом Сибирского федерального округа по заболеваемости в 2018 г. стал Забайкальский край – 24,7 на 100 тыс., при среднемноголетнем показателе – 7,8 на 100 тыс. Ежегодно в Красноярском крае, Иркутской обл., Забайкальском крае и Республике Бурятия регистрировался энтеровирусный менингит (ЭВМ). Например, в Красноярском

крае удельный вес ЭВМ составил $52,7 \pm 4,5\%$ (2017 г.) и $45,1 \pm 3,4\%$ (2018 г.). В Иркутской обл. и Республике Бурятия в 2018 г. среди клинических форм ЭВИ преобладала герпангина, в Республике Тыва – кишечные формы, в Республике Хакасия – экзантема, в Забайкальском крае – герпангина и экзантема. В Иркутской обл., Красноярском крае и Забайкальском крае в 2017–2018 гг. выявлено шесть эпидемических очагов ЭВИ, четыре из которых обусловлены CV-A6, что подтверждает активную циркуляцию данного серотипа. В Иркутской обл. и Забайкальском крае в 2018 г. зарегистрировано 20 случаев, 75% которых были обусловлены CV-A6. Завозные случаи ЭВИ в 2017–2018 гг. наблюдались среди больных и контактных, прибывших из Вьетнама, Туниса, Турции и Армении, при этом идентифицированы CV-A2, CV-A6, CV-A16 и EV-C104. Последний серотип ранее не регистрировался в РФ и был завезен из Вьетнама [36].

Наиболее неблагоприятная эпидемическая ситуация в РФ наблюдается на территории Дальневосточного федерального округа, в частности, в Хабаровском крае, где уровень инцидентности превышает средний по РФ более чем в 20 раз. Анализ многолетней динамики заболеваемости ЭВИ в Сахалинской обл. в 2006–2018 гг. показал, что в 2006 г. инцидентность составила 73,2 на 100 тыс., в 2016 г. – 103 на 100 тыс., а в 2018 г. – 222,6 на 100 тыс., значительно превысив многолетние показатели. В 2009–2013 гг. в структуре клинических форм ЭВИ преобладал гастроэнтерит – от 41,7% (ДИ 95% 36,0–47,4) до 73,6% (ДИ 95% 67,5–79,7), в то время как в 2015 г. – герпангина (37,8%, ДИ 95% 28,8–46,8). Экзантемные формы ЭВИ преобладали в 2014 г. (31,4%, ДИ 95% 25,1–37,7). В 2006 г. наибольший вклад в заболеваемость внесли дети от 7 до 14 лет (50,8%), а в 2007–2015 гг. – дети 3–6 лет (38,3%) (ДИ 95% 35,6–41,0). Важно отметить, что в 2016–2017 гг. на территории Сахалинской обл. регистрировались очаги групповой заболеваемости в детских организованных коллективах [37]. По данным Романенковой Н. И. с соавт. (2021), в 2018–2019 гг. на 14 территориях РФ выявлено 4 867 случаев ЭВИ. В 2019 г. в Санкт-Петербурге уровень инцидентности ЭВИ составил 5,79 на 100 тыс. (310 случаев), при этом было зарегистрировано 127 случаев ЭВМ (2,4 на 100 тыс.). В Ленинградской области в 2019 г. выявлено 116 случаев ЭВИ (7,6 на 100 тыс.) с преобладанием экзантемных форм. Уровень инцидентности ЭВИ в Республике Коми (2019 г.) составил 45,4 на 100 тыс. При этом также преобладали экзантемные формы инфекции. Однако существенный подъем заболеваемости наблюдался в 2019 г. на территории Мурманской обл. (76,2 на 100 тыс.). Наибольший вклад в структуру заболеваемости внесли дети до 17 лет (98,7%), при этом максимальная инцидентность выявлена в возрастной группе от 1 до 2 лет

(1 193 на 100 тыс. населения данной возрастной группы). Заболеваемость тогда была обусловлена преимущественно экзантемными формами ЭВИ, что подчеркивает актуальность ЭВС с экзантемой на территории РФ [26].

В различных странах наблюдаются крупные вспышки ЭВС с экзантемой, однако лидирующие позиции занимает Азиатско-Тихоокеанский регион, в котором вспышки, обусловленные EV-A71, регистрируются каждые 3–4 года [38]. Puenpa J, et al. (2019) сообщают, что циркуляция EV-A71 наиболее динамична в Китае. В 2008–2015 гг. зарегистрировано свыше 12,2 млн случаев, при этом свыше 123 тыс. в тяжелой форме и свыше 3 тыс. летальных исходов [39]. Head JR, et al. (2020) сообщают, что в Китае в 2004–2013 гг. ЭВС с экзантемой стал ведущей причиной смерти детей до 5 лет [40]. По данным Западно-Тихоокеанского регионального бюро ВОЗ (Western Pacific Region), в июле 2018 г. в Китае зарегистрировано 377 629 случаев ЭВС с экзантемой. При этом максимальное число новых случаев инфекции выявлено в мае 2014 г. (свыше 500 тыс.), что согласуется с данными о вспышке в 2008–2015 гг. [41]. Liu J, et al. (2019) сообщают, что в 2015 г. показатель инцидентности в Китае составил 335,64 на 100 тыс., при этом свыше 93% случаев выявлено среди детей в возрасте до 5 лет [42].

Царькова С. А. с соавт. (2018) считают, что эпидемии ЭВИ в мире представляют угрозу для санитарно-эпидемиологического благополучия населения РФ [29]. Лукашев А. Н. с соавт. (2018) сообщают, что систематический эпидемиологический надзор и профилактика неполио ЭВИ на территории РФ реализуется в рамках программы по надзору за полиомиелитом и острыми вялыми параличами [21]. Систематический надзор за циркуляцией ЭВ с анализом спектра возбудителей, по данным Голицыной Л.Н. с соавт. (2019), необходим для эффективного контроля за распространением эпидемических вариантов ЭВ и дальнейшего прогнозирования развития эпидемической ситуации [3]. По мнению Nhan LNT, et al. (2020), повсеместный эпидемиологический надзор за циркуляцией возбудителей ЭВИ крайне важен для разработки стратегий, направленных на снижение глобального бремени инфекции во всем мире [43]. Согласно современным данным, эпидемиологический надзор за ЭВИ на территории РФ – непрерывное наблюдение за эпидемическим процессом, которое проводится, главным образом, для разработки и реализации противоэпидемических мероприятий, обеспечивающих снижение риска распространения ЭВИ, а также предупреждения формирования эпидемических очагов групповой заболеваемости. При этом в обязательном порядке проводится идентификация ЭВ. Молекулярно-эпидемиологические исследования для определения серотипа вируса недостаточно специфичны, поэтому необходим полноценный анализ нуклеотидной последовательности области генома VP1 [21].

В настоящее время противоэпидемические мероприятия в целях предотвращения возникновения случаев и распространения ЭВИ на территории РФ проводятся согласно СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» [44]. Важно учитывать, что высококонтагиозный ЭВС с экзантемой, согласно данным Duan X, et al. (2022), быстро распространяется среди детского населения, особенно в организованных детских коллективах (в детских садах, школах), при этом изоляция больных является наиболее эффективным противоэпидемическим мероприятием. Инфекционный период, определяемый в основном длительностью выделения вируса, служит основой для определения периода изоляции источника инфекции [1]. По данным Huang H, et al. (2021), золотым стандартом диагностики ЭВС с экзантемой является метод определения последовательности нуклеиновых кислот вируса на основе ПЦР [44].

Таким образом, на протяжении последних лет ЭВИ активно распространяется за пределами Азиатско-Тихоокеанского региона. При этом отчетливо видно, что во многих субъектах РФ уровень заболеваемости превышает средний показатель по стране. Ухудшение эпидемической ситуации в отдельных регионах РФ требует незамедлительного реагирования в целях предупреждения развития вспышек. В настоящее время осведомленность специалистов здравоохранения в отношении ЭВС с экзантемой крайне важна, что обусловлено преобладанием преимущественно экзантемных форм в структуре ЭВИ на территории РФ.

Вакцинопрофилактика

Показано, что вакцинация против ЭВС с экзантемой ежегодно способна предотвратить свыше 37,8 тыс. случаев инфекции, 72,9 тыс. амбулаторных обращений по данному заболеванию, а также свыше 6 тыс. госпитализаций [45]. Во всем мире лечение и профилактика ЭВС с экзантемой у детей и взрослых проводится согласно рекомендациям «A Guide to clinical management and public health response for hand, foot and mouth disease (HFMD)», разработанным в 2011 г. ВОЗ [46]. При разработке вакцин крайне важно учитывать актуальные циркулирующие штаммы ЭВ и обобщать данные эпидемиологического мониторинга ЭВИ. Во всем мире на сегодняшний день программа массовой иммунизации населения против ЭВС с экзантемой не проводится. Вакцинопрофилактика ЭВС с экзантемой по эпидемическим показаниям осуществляется только на территории Китая [47].

Для специфической профилактики ЭВС с экзантемой три китайских производителя вакцин (Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS), Sinovac Biotech и Beijing Vigoo Biological) разработали инактивированные вакцины, эффективные в отношении EV-A71. Вакцина вводится двукратно

с интервалом в один месяц детям в возрасте от 6 мес. до 5 лет. [18]. Вакцины лицензированы NMPA (National Medical Products Administration – Национальное управление по медицинской продукции), при этом их безопасность и эффективность подтверждена в ходе III фазы клинических испытаний. Исследования по оценке иммуногенности вакцин показали следующее: не менее 90% против EV-A71-ассоциированного ЭВС с экзантемой и 100% – против неврологических осложнений, связанных с данным возбудителем [48]. В 2015 г. CAMS, Vigoo и Sinovac фазы с декабря 2010 г. по февраль 2011 г. провели I фазу клинических испытаний и в 2013 г. была завершена III фаза испытания. В Sinovac в III фазе клинических испытаний участвовали 10 тыс. детей в возрасте от 6 до 35 мес., получавших 400 Ед. вакцины или плацебо в первый и 28 день. В конце первого года наблюдения эффективность вакцины составила 94,8% (ДИ 95% 87,2–97,9; $p < 0,001$), а эффективность против развития неврологических осложнений – 100% (ДИ 95% 83,7–100; $p < 0,001$). Однако вакцина оказалась не эффективна в отношении ЭВС, вызванного CV-A16 (ДИ 95% 9,2–20,1). В конце второго года эффективность вакцины составила 95,1% [48,49]. Затем в Sinovac было проведено пятилетнее исследование для изучения длительности иммуногенности вакцины, в котором была доказана персистенция антигенов. Учитывая перекрестную иммуногенность вакцины к различным генотипам EV-A71, ВОЗ в 2019 г. рекомендовала использовать ее во всем мире. Li R, et al. (2014) провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (РКИ) вакцины CAMS среди детей в возрасте от 6 до 71 месяца ($n = 12\ 000$), получивших две дозы (100 Ед) вакцины CAMS с последующим наблюдением в течение двух лет. Содержание антигена EV-A71 измеряли количественным методом с помощью ИФА. Исходя из эталонного стандарта антигена EV-A71 (1600 Ед/мл), установленного NMPA, удельная активность антигена EV-A71 составила 421,1 Ед/мкг. Общие поствакцинальные реакции зарегистрированы у 48,6% привитых. Эффективность вакцины после двух прививок составила 97,4% (ДИ 95% 92,9–99,0) [50,51]. Wei M, et al. (2017) провели III фазу клинических исследований вакцины Vigoo ($n = 10\ 245$; возраст от 6 до 35 месяцев), в котором участники получали 320 Ед. вакцины или плацебо в первые и 28-е сутки с последующим наблюдением в течение двух лет. Эффективность вакцины составила 94,84% (ДИ 95% 83,53–98,38) в первый год и достигла 100% (ДИ 95% 84,15–100) во второй [52]. В исследовании, проведенном Du Z, et al. (2021), продемонстрирована высокая эффективность иммунизации против EV-A71 детей в возрасте 3 лет. В ходе многочисленных РКИ установлено, что эффективность инактивированной моновалентной вакцины в отношении EV-A71-ассоциированного ЭВС с экзантемой составляет

свыше 90%. Однако иммунизация не дает перекрестной защиты от других серотипов. Хотя случаи заболевания, индуцированные EV-A71, значительно снизились за последние несколько лет, распространенность других серотипов по-прежнему на высоком уровне. Это свидетельствует о том, что влияние текущих мероприятий по контролю и профилактике ЭВС с экзантемой остается ограниченным. Инактивированная вакцина против EV-A71 доступна в Китае с 2016 г., однако не включена в расширенную программу иммунизации [53].

Yang T, et al. (2021) на животной модели провели доклиническую оценку безопасности комбинированной инактивированной вакцины против EV-A71 и гепатита А (ГА), разработанной CAMS. Содержание вируса ГА (ВГА) и EV-71 составляло 320 Ед/0,5 мл и 100 Ед/0,5 мл соответственно. За животными наблюдали в течение 14 суток, при этом были выделены четыре экспериментальные группы: плацебо, адъювантный контроль, группа с низкими (0,25 мл) и высокими (0,5 мл) дозами вакцины. Показано, что однократное введение вакцины ВГА-EV71 не индуцировало выраженных побочных реакций. Более того, никаких существенных изменений не наблюдалось после введения адъювантов, высоких и низких доз ВГА-EV71. В исследовании обнаружена серопревалентность крыс к ВГА и EV-71 после второй прививки. В ответ на однократную или повторную прививку ВГА-EV71 не выявлено существенных изменений, связанных с вакцинацией, что указывает на отсутствие токсического действия [54]. Однако Yee PTI, et al. (2019) сообщают, что введение инактивированной вакцины против EV-A71 недостаточно стимулирует Т-клеточное звено иммунитета, поэтому существует необходимость в разработке живой аттенуированной вакцины, формирующей одновременно гуморальный и клеточный звенья иммунитета [55]. Живые ослабленные вакцины обладают преимуществом длительного иммунного ответа и их производство экономически более выгодно [49]. Известно, что клеточный иммунитет в значительной степени определяет исход инфекции, вызванной EV-A71. Обнаружено, что 93% Т-клеточных реакций индуцированы антигенами из структурной области VP2 по сравнению с антигенами из VP1, VP3 и VP4 после экспансии *in vitro*. В иммунном ответе задействованы преимущественно IFN- γ -CD4⁺ Т-клетки, а не CD8⁺. На животных моделях разработан штамм с множественными мутациями (MMS) и вакцинный штамм на основе микроРНК (pIY), содержащий гены-мишени *let-7a* и *miR-124a* в геноме EV-A71 [55]. Вакцинный штамм EV-A71 на основе микроРНК (pIY) имеет 11-нуклеотидную делецию в 5'-UTR и мутацию G64 R в области генома 3D РНК-зависимой РНК-полимеразы. Число копий вирусной РНК штамма pIY и титры вируса были намного ниже, чем у штамма EV-A71 типа В4 в клетках SHSY-5 Y, которые экспрессируют как *let-7a*, так

и miR-124a. Показано, что вакцинный штамм p1Y защищал мышей от смертельной дозы EV-A71 [48].

Много современных исследований посвящено изучению детерминант вирулентности EV-A71. Например, было доказано, что область 5'UTR вирусного генома ассоциирована с тяжелым течением инфекции, а также усиливает процессы трансляции капсидных белков VP1–VP4 у мышей. Выявлены другие мутации, связанные с тяжелым течением: VP1 145G/Q/R, VP1 164E и 2A 68K. Неструктурная область также играет определенную роль в вирулентности EV-A71. Доказано, что аминокислотные замены в этой области повышают адаптационные возможности вируса. Область неструктурного белка 3C избирательно ингибирует синтез IFN I типа. Мутация I251T в области 3D приводит к снижению вирулентности у мышей и способна изменять температурную чувствительность вируса. Мутация VP1 D31G усиливает проникновение EV-A71 в нейробластома, что приводит к активному размножению вируса в нервных клетках человека. Ускорение репликации и созревание EV-A71 регулируется мутацией VP1 107A [38]. Одним из ключевых факторов, определяющих вирулентность, является аминокислота 145 капсидного белка VP1. Исследование показало, что замена глутамина на глутаминовую кислоту в этом положении усиливает вирулентность вируса у обезьян. Высокоструктурированный 5'UTR играет важную роль в процессах трансляции. Что касается вакцин на основе вирусоподобных частиц (VLP), то они более безопасны, поскольку отсутствие вирусного генома предотвращает репликацию вируса в организме хозяина. По данным исследований, вакцины против EV-A71 на основе вирусоподобных частиц способны индуцировать высокий титр нейтрализующих антител, защищая новорожденных мышей от смертельного штамма C4. Для разработки поливалентной вакцины использовали систему экспрессии бакуловируса для генерации рекомбинантных VLP EV-A71, CV-A6, CV-A10 и CV-A16, а затем объединили EV-A71–VLP, CV-A6–VLP, CV-A10–VLP и CV-A16–VLP для получения четырехвалентной вакцины. Таким образом антисыворотка, полученная в результате иммунизации четырехвалентной вакциной на основе вирусоподобных частиц, защитила мышей от коинфекции EV-A71, CV-A6, CV-A10 и CV-A16. Для получения рекомбинантной вакцины использовался очищенный рекомбинантный белок VP1, доказавший защиту мышей от EV-A71. Однако эффективность вакцины была ниже, чем инактивированной. Позже ученые экспрессировали модифицированный полипротеин P1 EV-A71 в дрожжи *Pichia pastoris*, при этом белок P1 индуцировал стойкие антитела с высокой перекрестной нейтрализацией для различных подтипов EV-A71 у кроликов. Рекомбинантная вакцина показала высокий уровень иммуногенности и перекрестную защиту от различных подтипов EV-A71. Синтетические пептиды, в свою очередь,

эффективны для разработки поливалентных синтетических вакцин. Проведенная на животных моделях комбинация синтетических пептидов (198–297) структурного белка VP1 EV-A71 с капсидным белком вируса болезни Ньюкасла с последующей экспрессией в *E. coli* показала, что рекомбинантный белок вызвал нейтрализующие антитела против EV-A71. Ключевая стратегия разработки вакцин против EV-A71 заключается в использовании вирусных структурных белков в качестве иммуногенов. Инактивированная вакцина, живая аттенуированная вакцина, вакцина на основе вирусоподобных частиц, рекомбинантная вакцина и синтетическая пептидная вакцина доставляют экспрессированные вирусные белки хозяину для повышения иммуногенности и формирования нейтрализующих антител. При этом инактивированные вакцины формируют высокие уровни иммуногенности с высоким титром нейтрализации, а также наиболее эффективно индуцируют реакции антител, нейтрализующих перекрестный генотип [48].

Несмотря на внедрение в практику вакцин против EV-A71, уровень охвата иммунизацией в Китае остается крайне низким. Поперечное исследование, проведенное Ye L, et al. (2021), показало, что среди детей в возрасте до года охват вакцинацией против ЭВС с экзантемой составил 24% (ДИ 95% 23,95–24,15). Максимальный охват иммунизацией (48%) лиц 2012–2018 гг. рождения, и получивших минимум 1 дозу вакцины, зарегистрирован в 2017 г. (ДИ 95% 47,7–48,3). При этом своевременный охват иммунизацией (получение по крайней мере одной дозы вакцины в возрасте 6–12 месяцев) составил лишь 8,61% (ДИ 95% 8,54–8,67). Продемонстрировано, что среди 172 236 вакцинированных лиц 35,8% получили первую дозу вакцины в возрасте 6–12 месяцев, 36,67% – в 13–24 месяцев, а 27,53% – после 2 лет [56]. По данным Wu Q, et al. (2021), несмотря на значительную тенденцию к росту заболеваемости, вакцина против ЭВС с экзантемой не включена в национальные программы иммунизации населения во всем мире [57].

Учитывая высокую социально-эпидемиологическую значимость ЭВС с экзантемой, необходимо рассмотреть вопрос о проведении массовой вакцинации населения, что позволит снизить не только заболеваемость, но и экономическое бремя данной инфекции на общественное здравоохранение. Целесообразно поставить вопрос о регистрации вакцин на территории РФ и их использовании для профилактики ЭВИ. Вакцинопрофилактика является крайне актуальным мероприятием, в первую очередь, в эндемичных регионах. Более того, значительная гетерогенность возбудителя и вариация циркулирующих штаммов доказывают необходимость разработки мультивалентной вакцины для профилактики неполио ЭВИ.

Заключение

В настоящее время во многих субъектах РФ складывается крайне неблагоприятная эпидемическая

ситуация по ЭВИ, однако вакцины против ЭВС с экзантемой, как наиболее актуальной клинической формы ЭВИ, в России не зарегистрированы. Ряд стран, в том числе и РФ, обладают высоким эпидемическим потенциалом в отношении ЭВИ, что создает напряженную эпидемиологическую обстановку во всем мире. Заболеваемость ЭВИ на территории РФ характеризуется тенденцией к росту. С учетом высокой эндемичности, сложной эпидемической динамики различных форм ЭВИ, а также синтеза этиологических и клинико-эпидемиологических аспектов ЭВС с экзантемой, по-прежнему необходима разработка эффективных профилактических стратегий в отношении ведущих возбудителей данной инфекции. Важно учитывать, что регистрация эпидемических очагов, наличие подъемов заболеваемости в летне-осенний период, а также риск завоза высоковирулентных штаммов, определяют актуальность и значимость систематического эпидемиологического надзора за ЭВИ на всей территории РФ.

Необходимо проведение молекулярно-генетического мониторинга циркуляции штаммов ЭВ,

который является значимым компонентом эпидемиологического надзора за ЭВИ и позволит выявлять возможные эпидемиологические связи. По данным исследователей, в качестве возбудителей ЭВС с экзантемой, имеющих наибольшее эпидемиологическое значение, выделяют EV-A71, CVA-6, CVA-10 и CV-A16.

В Китае лицензированы три инактивированные вакцины против EV-A71, безопасность и эффективность которых подтверждена в результате клинических испытаний III фазы. В ходе многочисленных РКИ доказано, что эффективность вакцин составляет не менее 90% против EV-A71-ассоциированного ЭВС с экзантемой и 100% – против тяжелого течения с вовлечением ЦНС. На территории РФ данные вакцины не зарегистрированы, что повышает риск формирования эпидемических очагов. Важно понимать, что для предотвращения возникновения эпидемических вспышек, в том числе в организованных детских коллективах, в РФ следует поставить вопрос о регистрации вакцин и их использовании для профилактики ЭВИ.

Литература

1. Duan X., Zhang C., Chen Z., et al. Dynamic changes of viral load and the duration of viral shedding in patients with hand, foot and mouth disease: a protocol for longitudinal study *BMC Infect Dis.* 2022. Vol. 22, N 1. P. 162.
2. Esposito S., Principi N. Hand, foot and mouth disease: current knowledge on clinical manifestations, epidemiology, aetiology and prevention *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018. Vol. 37, N3. P. 391–398.
3. Голицына Л. Н., Нгуен Т. Т., Романенкова Н. И. и др. Энтеровирусная инфекция в Социалистической Республике Вьетнам *Инфекция и иммунитет.* 2019. Т. 9, № 3–4. С. 467–475.
4. Zhang C., Chen S., Zhou G., et al. Involvement of the renin-angiotensin system in the progression of severe hand-foot-and-mouth disease *PLoS One.* 2018. Vol. 13, N5. P. e0197861.
5. Кокорева С. П., Казарцева Н. В., Котлова В. Б. Эволюция клинико-лабораторных особенностей энтеровирусного менингита у детей *Детские инфекции.* 2019. Т. 18, № 4. С. 43–48.
6. Бутакова Л. В., Троценко О. Е., Сапегва Е. Ю. Энтеровирусная инфекция: обзор ситуации в мире на современном этапе в условиях активизации миграционных процессов Здоровье населения и среда обитания. 2018. № 4. С. 55–60.
7. Jia J., Kong F., Xin X., et al. Epidemiological Characteristics of Hand, Foot, and Mouth Disease Outbreaks in Qingdao, 2009–2018 *Iran J Public Health.* 2021. Vol. 50. N 5. P. 999–1008.
8. Chen M., He S., Yan Q., et al. Sporadic hand, foot, and mouth disease cases associated with non-C4 enterovirus 71 strains in Xiamen, China, from 2009 to 2018 *Arch Virol.* 2021. Vol. 166. N 8. P. 2263–2266.
9. Chen C., Jiang Q., Song Z., et al. Influence of temperature and humidity on hand, foot, and mouth disease in Guangzhou, 2013–2017 *J Int Med Res.* 2020. N6. P. 300060520929895.
10. Luo C., Ma Y., Liu Y., et al. The burden of childhood hand-foot-mouth disease morbidity attributable to relative humidity: a multicity study in the Sichuan Basin, China *Sci Rep.* 2020. Vol. 10, N1. P. 19394.
11. Wang X., Liu H., Li Y., et al. Relationship between polymorphism of receptor SCARB2 gene and clinical severity of enterovirus-71 associated hand-foot-mouth disease. *Virology.* 2021. Vol. 18. N 1. P. 132.
12. Xu S., Li H., Qiao P., et al. Neonatal hand, foot, and mouth disease due to coxsackievirus A6 in Shanghai. *BMC Pediatr.* 2020. Vol. 20, N 1. P. 364.
13. Tyring S.K. Hand foot and mouth disease: Enteroviral load and disease severity. *EBioMedicine.* 2020. Vol. 62. P. 103115.
14. Hu P., Liu J., Gan L., et al. Lack of effective home quarantine: The cause of the continuing prevalence of hand, foot, and mouth disease in China *J Infect Public Health.* 2020. Vol. 13, N 7. P. 963–969.
15. Jin Y., Li D., Sun T., et al. Pathological Features of Enterovirus 71-Associated Brain and Lung Damage in Mice Based on Quantitative Proteomic Analysis *Front Microbiol.* 2021. N 12. P. 663019.
16. Kua J.A., Pang J. The epidemiological risk factors of hand, foot, mouth disease among children in Singapore: A retrospective case-control study *PLoS One.* 2020. Vol. 15, N 8. P. e0236711.
17. Guo N., Ma H., Deng J., et al. Effect of hand washing and personal hygiene on hand food mouth disease: A community intervention study *Medicine (Baltimore).* 2018. Vol. 97, N 51. P. e13144.
18. Wang X., An Z., Huo D., et al. Enterovirus A71 vaccine effectiveness in preventing enterovirus A71 infection among medically-attended hand, foot, and mouth disease cases, Beijing, China *Hum Vaccin Immunother.* 2019. Vol. 15, N 5. P. 1183–1190.
19. Алимов А. В., Игонина Е. П., Фельдблюм И. В. и др. Современное состояние проблемы энтеровирусных (неполио) инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи *Инфекция и иммунитет.* 2020. Т. 10. № 3. С. 486–496.
20. Rui J., Luo K., Chen Q., et al. Early warning of hand, foot, and mouth disease transmission: A modeling study in mainland, China *PLoS Negl Trop Dis.* 2021. Vol. 15, N 3. P. e0009233.
21. Лукашев А. Н., Голицына Л. Н., Вакуленко Ю. А. и др. Современные возможности и направления развития молекулярно-эпидемиологического мониторинга в надзоре за энтеровирусными инфекциями. Опыт Российской Федерации *Инфекция и иммунитет.* 2018. Т. 8, № 4. С. 452–464.
22. Owino C.O., Chu J.J.H. Recent advances on the role of host factors during non-poliovirus enteroviral infections *J Biomed Sci.* 2019. Vol. 26. N 1. P. 47.
23. Zhao Z., Zheng C., Qi H., et al. Impact of the coronavirus disease 2019 interventions on the incidence of hand, foot, and mouth disease in mainland China *Lancet Reg Health West Pac.* 2022. N 20. P. 100362.
24. Xie L., Huang R., Wang H., et al. Spatial-temporal heterogeneity and meteorological factors of hand-foot-and-mouth disease in Xinjiang, China from 2008 to 2016 *PLoS One.* 2021. Vol. 16. N 8. P. e0255222.
25. Мартынова Г. П., Кутищева И. А., Бойцова Е. Б. и др. Энтеровирусная инфекция у детей: клинико-эпидемиологические особенности на современном этапе *Детские инфекции.* 2016. Т. 15. № 3. С. 15–18.
26. Романенкова Н. И., Розаева Н. Р., Бичурина М. А. и др. Эпидемиологические аспекты энтеровирусной инфекции в Российской Федерации за период 2018–2019 гг. *Журнал инфектологии.* 2021. Т. 13. № 1. С. 108–116.

27. Thammasonthijareen N., Kosolatanapiwat N., Nuprasert W., et al. *Molecular Epidemiological Study of Hand, Foot, and Mouth Disease in a Kindergarten-Based Setting in Bangkok, Thailand Pathogens*. 2021. Vol. 10. N 5. P. 576
28. Ding L., Zhang N., Zhu B., et al. *Spatiotemporal characteristics and meteorological determinants of hand, foot and mouth disease in Shaanxi Province, China: a county-level analysis. BMC Public Health*. 2021. Vol. 21. N 1. P. 374.
29. Царькова С. А., Мороз Г. А., Бирюла Н. И. Оценка возможности внедрения международного протокола по ведению детей с энтеровирусным везикулярным стоматитом на амбулаторном этапе оказания педиатрической помощи ПМЖ. 2018. № 9. С. 17–19.
30. Xu Y., Zheng Y., Shi W., et al. *Pathogenic characteristics of hand, foot and mouth disease in Shaanxi Province, China, 2010–2016. Sci Rep*. 2020. Vol. 10, N1. P. 989.
31. Nguyen L.A., Thanh T.T., Nhan L.N.T., et al. *Neutralizing Antibodies against Enteroviruses in Patients with Hand, Foot and Mouth Disease. Emerg Infect Dis*. 2020. Vol. 26, N 2. P. 298–306.
32. Голицына Л. Н., Зверев В. В., Селиванова С. Г. и др. *Этиологическая структура энтеровирусных инфекций в Российской Федерации в 2017–2018 гг. Здоровье населения и среда обитания*. 2019. Т. 8, № 317. С. 30–38.
33. Akhmadishina L.V., Ereemeeva T.P., Trotsenko O.E., et al. *Seroepidemiology and molecular epidemiology of enterovirus 71 in Russia. PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 5. P. e97404.
34. Симова-Евдокимович Э. Н., Денисенко В. Б., Бовтало Л. Ф. и др. *Патология ЦНС у детей с энтеровирусной-71 инфекцией в эпидемический и межэпидемический периоды. Детские инфекции*. 2015. Т. 14, № 3. С. 11–17.
35. Романенкова Н. И., Бичурин М. А., Голицына Л. Н. и др. *Неполиомиелитные энтеровирусы, обусловившие подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией на ряде территорий России в 2016 г. Журнал Инфектологии*. 2017. Т. 9, № 3. С. 98–108.
36. Сапегина Е. Ю., Бутакова Л. В., Троценко О. Е. и др. *Современные молекулярно-генетические технологии в изучении интенсивности эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в ряде субъектов Сибирского федерального округа Российской Федерации. Здоровье населения и среда обитания*. 2019. № 12. С. 42–50.
37. Сапегина Е. Ю., Бутакова Л. В., Троценко О. Е. и др. *Особенности эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в Сахалинской области на современном этапе. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019. Т. 18, № 5. С. 33–41.
38. Huang S.W., Cheng D., Wang J.R. *Enterovirus A71: virulence, antigenicity, and genetic evolution over the years. J Biomed Sci*. 2019. Vol. 26, N 1. P. 81.
39. Puenpa J., Wanlapakorn N., Vongpunswad S., et al. *The History of Enterovirus A71 Outbreaks and Molecular Epidemiology in the Asia-Pacific Region. J Biomed Sci*. 2019. Vol. 26, N 1. P. 75.
40. Head J.R., Collender P.A., Lewnard J.A., et al. *Early Evidence of Inactivated Enterovirus 71 Vaccine Impact Against Hand, Foot, and Mouth Disease in a Major Center of Ongoing Transmission in China, 2011–2018: A Longitudinal Surveillance Study. Clin Infect Dis*. 2020. Vol. 71, N 12. P. 3088–3095.
41. World Health Organization, Western Pacific Region [Internet]. *Hand, Foot and Mouth Disease Situation Update 2018*. Доступно на: <https://iris.wpro.who.int/handle/10665.1/14191>. Ссылка активна на 25 марта 2022.
42. Liu J., Xiang X., Pu Z., et al. *Epidemic pattern of hand-foot-and-mouth disease in Xi'an, China from 2008 through 2015. BMC Infect Dis*. 2019. Vol. 19, N 1. P. 19.
43. Nhan L.N.T., Khanh T.H., Hong N.T.T., et al. *Clinical, etiological and epidemiological investigations of hand, foot and mouth disease in southern Vietnam during 2015–2018. PLoS Negl Trop Dis*. 2020. Vol. 14, N 8. P. e0008544.
44. Huang H., Deng L., Jia L., Zhu R. *A clinical scoring system for pediatric hand-foot-mouth disease. BMC Infect Dis*. 2021. Vol. 21. N 1. P. 722.
45. Wang W., Song J., Wang J., et al. *Cost-effectiveness of a national enterovirus 71 vaccination program in China. PLoS Negl Trop Dis*. 2017. Vol. 11, N 9. P. e0005899.
46. *A Guide to clinical management and public health response for hand, foot and mouth disease (HFMD) Regional Emerging Disease Intervention Center*. ISBN 978 92 9061 525 5 (NLM Classification: WC 500) © World Health Organization 2011.
47. Яковкин Э. А., Онищенко Г. Г., Попова А. Ю. и др. *Состояние и перспективы разработки вакцин для специфической профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2016. Т. 15, № 4. С. 74–82.
48. Li M.L., Shih S.R., Tolbert B.S., et al. *Enterovirus A71 Vaccines. Vaccines (Basel)*. 2021. Vol. 9, N 3. P. 199.
49. Zhu F., Xu W., Xia J., et al. *Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China. N Engl J Med*. 2014. Vol. 370, N 9. P. 818–828.
50. Hu Y., Zeng G., Chu K., et al. *Five-year immunity persistence following immunization with inactivated enterovirus 71 type (EV71) vaccine in healthy children: A further observation. Hum Vaccin Immunother*. 2018. Vol. 14, N 6. P. 1517–1523.
51. Li R., Liu L., Mo Z., et al. *An inactivated enterovirus 71 vaccine in healthy children. N Engl J Med*. 2014. Vol. 370, N 9. P. 829–37.
52. Wei M., Meng F., Wang S., et al. *2-Year Efficacy, Immunogenicity, and Safety of Vigoo Enterovirus 71 Vaccine in Healthy Chinese Children: A Randomized Open-Label Study. J Infect Dis*. 2017. Vol. 215, N 1. P. 56–63.
53. Du Z., Huang Y., Bloom M.S., et al. *Assessing the vaccine effectiveness for hand, foot, and mouth disease in Guangzhou, China: a time-series analysis. Hum Vaccin Immunother*. 2021. Vol. 17, N 1. P. 217–223.
54. Yang T., Liu B., Yue L., et al. *Preclinical safety assessment of a combined vaccine against Hepatitis A virus and enterovirus 71 vaccine. 2021. Vol. 39, N 29. P. 3952–3963.*
55. Yee P.T.I., Tan S.H., Ong K.C., et al. *Development of live attenuated Enterovirus 71 vaccine strains that confer protection against lethal challenge in mice. Sci Rep*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 4805.
56. Ye L., Chen J., Fang T., et al. *Vaccination coverage estimates and utilization patterns of inactivated enterovirus 71 vaccine post vaccine introduction in Ningbo, China. BMC Public Health*. 2021. Vol. 21, N 1. P. 1118
57. Wu Q., Zaid M., Xuan Z., et al. *Changes in epidemiological features of vaccine preventable infectious diseases among three eras of national vaccination strategies from 1953 to 2018 in Shanghai, China. Lancet Reg Health West Pac*. 2021. N 7. P. 100092.

References

1. Duan X, Zhang C, Chen Z, et al. *Dynamic changes of viral load and the duration of viral shedding in patients with hand, foot and mouth disease: a protocol for longitudinal study. BMC Infect Dis*. 2022;22(1):162. doi:10.1186/s12879-022-07131-w
2. Esposito S, Principi N. *Hand, foot and mouth disease: current knowledge on clinical manifestations, epidemiology, aetiology and prevention. Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(3):391–398. doi:10.1007/s10096-018-3206-x
3. Golitsyna LN, Nguyen TT, Romanenkova NI, et al. *Enterovirus infection in the Socialist Republic of Vietnam. Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019;9(3–4):467–475. (In Russ). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-3-4-467-475>
4. Zhang C, Chen S, Zhou G, et al. *Involvement of the renin-angiotensin system in the progression of severe hand-foot-and-mouth disease. PLoS One*. 2018;13(5):e0197861. doi:10.1371/journal.pone.0197861
5. Kokoreva SP, Kazartseva NV, Kotlova VB. *The evolution of clinical and laboratory features enteroviral meningitis in children. Children Infections*. 2019;18(4):43–48 (In Russ). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-43-48>
6. Butakova LV, Trotsenko OE, Sapiega EYu. *Enterovirus infection: overview of the current global situation in the context of intensified migration flows. Public Health and Life Environment*. 2018;(4):55–60 (In Russ).
7. Jia J, Kong F, Xin X, et al. *Epidemiological Characteristics of Hand, Foot, and Mouth Disease Outbreaks in Qingdao, 2009–2018. Iran J Public Health*. 2021;50(5):999–1008. doi:10.18502/ijph.v50i5.6117
8. Chen M, He S, Yan Q, et al. *Sporadic hand, foot, and mouth disease cases associated with non-C4 enterovirus 71 strains in Xiamen, China, from 2009 to 2018. Arch Virol*. 2021;166(8):2263–2266. doi:10.1007/s00705-021-05097-9
9. Chen C, Jiang Q, Song Z, et al. *Influence of temperature and humidity on hand, foot, and mouth disease in Guangzhou, 2013–2017. J Int Med Res*. 2020;48(6):300060520929895. doi:10.1177/0300060520929895
10. Luo C, Ma Y, Liu Y, et al. *The burden of childhood hand-foot-mouth disease morbidity attributable to relative humidity: a multicity study in the Sichuan Basin, China. Sci Rep*. 2020;10(1):19394. doi:10.1038/s41598-020-76421-7
11. Wang X, Liu H, Li Y, et al. *Relationship between polymorphism of receptor SCARB2 gene and clinical severity of enterovirus-71 associated hand-foot-mouth disease. Virol J*. 2021;18(1):132. doi:10.1186/s12985-021-01605-0
12. Xu S, Li H, Qiao P, et al. *Neonatal hand, foot, and mouth disease due to coxsackievirus A6 in Shanghai. BMC Pediatr*. 2020;20(1):364. doi:10.1186/s12887-020-02262-y
13. Tyring SK. *Hand foot and mouth disease: Enteroviral load and disease severity. EBioMedicine*. 2020; 62:103115. doi:10.1016/j.ebiom.2020.103115
14. Hu P, Liu J, Gan L, et al. *Lack of effective home quarantine: The cause of the continuing prevalence of hand, foot, and mouth disease in China? J Infect Public Health*. 2020;13(7):963–969. doi: 10.1016/j.jiph.2020.05.011
15. Jin Y, Li D, Sun T, et al. *Pathological Features of Enterovirus 71-Associated Brain and Lung Damage in Mice Based on Quantitative Proteomic Analysis. Front Microbiol*. 2021;12:663019. doi:10.3389/fmicb.2021.663019
16. Kua JA, Pang J. *The epidemiological risk factors of hand, foot, mouth disease among children in Singapore: A retrospective case-control study. PLoS One*. 2020;15(8):e0236711. doi:10.1371/journal.pone.0236711
17. Guo N, Ma H, Deng J, et al. *Effect of hand washing and personal hygiene on hand food mouth disease: A community intervention study. Medicine (Baltimore)*. 2018;97(51):e13144. doi:10.1097/MD.00000000000013144
18. Wang X, An Z, Huo D, et al. *Enterovirus A71 vaccine effectiveness in preventing enterovirus A71 infection among medically-attended hand, foot, and mouth disease cases, Beijing, China. Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(5):1183–1190. doi:10.1080/21645515.2019.1581539

19. Alimov AV, Igonina EP, Feldblyum IV, et al. Current status of healthcare-associated enteroviral (non-polio) infections. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020;10(3):486–496 (In Russ). <https://doi.org/10.15789/10.15789/2220-7619-CSF-1161>
20. Rui J, Luo K, Chen Q, et al. Early warning of hand, foot, and mouth disease transmission: A modeling study in mainland, China. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(3):e0009233. doi:10.1371/journal.pntd.0009233
21. Lukashchev AN, Golitsyna LN, Vakulenko YuA, et al. Current possibilities and potential development of molecular enterovirus surveillance. Experience of Russian Federation. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2018;8(4):452–464 (In Russ). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-4-452-464>.
22. Owino CO, Chu JH. Recent advances on the role of host factors during non-poliovirus enteroviral infections. *J Biomed Sci*. 2019;26(1):47. doi:10.1186/s12929-019-0540-y
23. Zhao Z, Zheng C, Qi H, et al. Impact of the coronavirus disease 2019 interventions on the incidence of hand, foot, and mouth disease in mainland China. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022;20:100362. doi:10.1016/j.lanwpc.2021.100362
24. Xie L, Huang R, Wang H, et al. Spatial-temporal heterogeneity and meteorological factors of hand-foot-and-mouth disease in Xinjiang, China from 2008 to 2016. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255222. doi:10.1371/journal.pone.0255222
25. Martynova GP, Kutishcheva IA, Boytsova EB, et al. Enterovirus infection in children: clinical and epidemiological features at the current stage. *Children Infections*. 2016;15(3):15–18 (In Russ). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-3-15-18>
26. Romanenkova NI, Rozaeva NB, Bichurina MA, et al. Epidemiological aspects of enterovirus infection in the Russian Federation during the period of 2018–2019. *Journal Infectology*. 2021;13(1):108–116 (In Russ). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-108-116>
27. Thammasonthijarern N, Kosolatanapiwat N, Nuprasert W, et al. Molecular Epidemiological Study of Hand, Foot, and Mouth Disease in a Kindergarten-Based Setting in Bangkok, Thailand. *Pathogens*. 2021;10(5):576. doi:10.3390/pathogens10050576
28. Ding L, Zhang N, Zhu B, et al. Spatiotemporal characteristics and meteorological determinants of hand, foot and mouth disease in Shaanxi Province, China: a county-level analysis. *BMC Public Health*. 2021;21(1):374. doi:10.1186/s12889-021-10385-9
29. Tsarkova SA, Moroz GA, Birulya NI. Assessment of the possibility of implementing the international protocol on the management of children with enterovirus vesicular stomatitis at the outpatient stage of pediatric care. *RMZH*. 2018;(9):17–19 (In Russ).
30. Xu Y, Zheng Y, Shi W, et al. Pathogenic characteristics of hand, foot and mouth disease in Shaanxi Province, China, 2010–2016. *Sci Rep*. 2020;10(1):989. doi:10.1038/s41598-020-57807-z
31. Nguyet LA, Thanh TT, Nhan LNT, et al. Neutralizing Antibodies against Enteroviruses in Patients with Hand, Foot and Mouth Disease. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(2):298–306. doi:10.3201/eid2602.190721
32. Golitsyna LN, Zverev VV, Selivanova SG, et al. Etiological structure of enterovirus infections in the Russian Federation in 2017–2018. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2019;8(317):30–38 (In Russ). DOI: <http://doi.org/10.35627/22195238/201931783038>
33. Akhmadishina LV, Eremeeva TP, Trotsenko OE, et al. Seroprevalence and molecular epidemiology of enterovirus 71 in Russia. *PLoS One*. 2014;9(5):e97404. doi:10.1371/journal.pone.0097404
34. Simovanyan EN, Denisenko VB, Bovtalo LF, et al. CNS Pathology in Children with Enterovirus-71 Infection during Epidemic and Interepidemic Periods. *Children infections*. 2015;14(3):11–17 (In Russ). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-3-11-17>
35. Romanenkova NI, Bichurina MA, Golitsyna LN, et al. Nonpolio enteroviruses which caused the rise of enterovirus infection on some territories of Russia in 2016. *Journal Infectology*. 2017;9(3):98–108 (In Russ). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-3-98-108>
36. Sapaga EYu, Butakova LV, Trotsenko OE, et al. State-of-the-art molecular genetic techniques in surveillance over intensity of enterovirus infection epidemic process in some constituent entities of the Siberian Federal District of the Russian Federation. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2019;(12):42–50 (In Russ). <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-321-12-42-50>
37. Sapaga EYu, Butakova LV, Trotsenko OE, et al. Aspects of Enterovirus Infection Molecular Epidemiology in Sakhalin Region (during years 2016–2018). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(5):33–41 (In Russ). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-33-41>
38. Huang SW, Cheng D, Wang JR. Enterovirus A71: virulence, antigenicity, and genetic evolution over the years. *J Biomed Sci*. 2019;26(1):81. doi:10.1186/s12929-019-0574-1
39. Puenpa J, Wanlapakorn N, Vongpunsawad S, et al. The History of Enterovirus A71 Outbreaks and Molecular Epidemiology in the Asia-Pacific Region. *J Biomed Sci*. 2019;26(1):75. doi:10.1186/s12929-019-0573-2
40. Head JR, Collender PA, Lewnard JA, et al. Early Evidence of Inactivated Enterovirus 71 Vaccine Impact Against Hand, Foot, and Mouth Disease in a Major Center of Ongoing Transmission in China, 2011–2018: A Longitudinal Surveillance Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(12):3088–3095. doi:10.1093/cid/ciz1188
41. World Health Organization, Western Pacific Region [Internet]. Hand, Foot and Mouth Disease Situation Update 2018. Available at: <https://iris.wpro.who.int/handle/10665.1/14191>. Accessed: 25 March 2022.
42. Liu J, Xiang X, Pu Z, et al. Epidemic pattern of hand-foot-and-mouth disease in Xi'an, China from 2008 through 2015. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):19. doi:10.1186/s12879-018-3624-5
43. Nhan LNT, Khanh TH, Hong NTT, et al. Clinical, etiological and epidemiological investigations of hand, foot and mouth disease in southern Vietnam during 2015–2018. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(8):e0008544. doi:10.1371/journal.pntd.0008544
44. Huang H, Deng L, Jia L, Zhu R. A clinical scoring system for pediatric hand-foot-mouth disease. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):722. doi:10.1186/s12879-021-06424-w
45. Wang W, Song J, Wang J, et al. Cost-effectiveness of a national enterovirus 71 vaccination program in China. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(9):e0005899. doi:10.1371/journal.pntd.0005899
46. A Guide to clinical management and public health response for hand, foot and mouth disease (HFMD) Regional Emerging Disease Intervention Center. ISBN 978 92 9061 525 5 (NLM Classification: WC 500) © World Health Organization 2011.
47. Yagovkin EA, Onishchenko GG, Popova AYU, et al. Condition and Prospects of Development of Vaccines for Specific Prevention of Enterovirus (Nonpolio) Infection. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(4):74–82 (In Russ). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-4-74-82>
48. Li ML, Shih SR, Tolbert BS, et al. Enterovirus A71 Vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(3):199. doi:10.3390/vaccines9030199
49. Zhu F, Xu W, Xia J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China. *N Engl J Med*. 2014;370(9):818–28. doi:10.1056/NEJMoa1304923
50. Hu Y, Zeng G, Chu K, et al. Five-year immunity persistence following immunization with inactivated enterovirus 71 type (EV71) vaccine in healthy children: A further observation. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(6):1517–1523. doi:10.1080/21645515.2018.1442997
51. Li R, Liu L, Mo Z, et al. An inactivated enterovirus 71 vaccine in healthy children. *N Engl J Med*. 2014;370(9):829–37. doi:10.1056/NEJMoa1303224
52. Wei M, Meng F, Wang S, et al. 2-Year Efficacy, Immunogenicity, and Safety of Vigoo Enterovirus 71 Vaccine in Healthy Chinese Children: A Randomized Open-Label Study. *J Infect Dis*. 2017;215(1):56–63. doi:10.1093/infdis/jiw502
53. Du Z, Huang Y, Bloom MS, et al. Assessing the vaccine effectiveness for hand, foot, and mouth disease in Guangzhou, China: a time-series analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(1):217–223. doi:10.1080/21645515.2020
54. Yang T, Liu B, Yue L, et al. Preclinical safety assessment of a combined vaccine against Hepatitis a virus and enterovirus 71. *Vaccine*. 2021;39(29):3952–3963. doi:10.1016/j.vaccine.2021.05.058
55. Yee PTI, Tan SH, Ong KC, et al. Development of live attenuated Enterovirus 71 vaccine strains that confer protection against lethal challenge in mice. *Sci Rep*. 2019;9(1):4805. doi:10.1038/s41598-019-41285-z
56. Ye L, Chen J, Fang T, et al. Vaccination coverage estimates and utilization patterns of inactivated enterovirus 71 vaccine post vaccine introduction in Ningbo, China. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1118. doi:10.1186/s12889-021-11198-6
57. Wu Q, Zaid M, Xuan Z, et al. Changes in epidemiological features of vaccine preventable infectious diseases among three eras of national vaccination strategies from 1953 to 2018 in Shanghai, China. *Lancet Reg Health West Pac*. 2021;7:100092. doi:10.1016/j.lanwpc.2021.100092

Об авторах

- **Юлия Сергеевна Сытая** – студентка Института Общественного Здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана (Сеченовский Университет), +7 (901) 778-24-37, julia.98.med.university@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2412-5329>.
- **Алла Яковлевна Миндлина** – д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского Университета. +7 (916) 935-38-51, mindlina@1msmu.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7081-3582>.

Поступила: 26.03.2022. Принята к печати: 21.04.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Yulia S. Sytaya** – student of Institute of Public Health (Sechenov University), +7 (901) 778-24-37. julia.98.med.university@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2412-5329>.
- **Alla Ya. Mindlina** – Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Epidemiology and Evidence-based medicine of Sechenov University. +7 (916) 935-38-51, mindlina@1msmu.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7081-3582>.

Received: 26.03.2022. Accepted: 21.04.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-117-120>

Воздействие неспецифических противоэпидемических мер против COVID-19 на заболеваемость бактериальными гнойными менингитами во время пандемии

Н. Н. Костюкова*, В. А. Бехало

ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава РФ

Резюме

Актуальность. Неспецифические противоэпидемические меры против COVID-19 (ношение масок, социальное дистанцирование, локдауны, работа на дому, карантины, закрытие школ, запрет туризма и т.п.) привели к значительному снижению заболеваемости многими респираторными инфекциями. В научных публикациях появилась информация о снижении заболеваемости бактериальными гнойными менингитами (БГМ) в период развития пандемии COVID-19. **Цель.** Рассмотреть научные публикации о снижении заболеваемости БГМ в период развития пандемии COVID-19. **Выводы.** Несомненно, неспецифические противоэпидемические меры, предпринимаемые в период пандемии COVID-19, способствовали сокращению заболеваемости респираторными инфекциями независимо от их этиологии и могли служить косвенным индикатором активности этих мер.

Ключевые слова: COVID-19, неспецифические противоэпидемические меры, респираторные инфекции, бактериальные гнойные менингиты, пандемия

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Костюкова Н. Н., Бехало В. А. Воздействие неспецифических противоэпидемических мер против COVID-19 на заболеваемость бактериальными гнойными менингитами во время пандемии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(3):117-120. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-117-120>

Impact of Nonspecific Antiepidemic Measures against COVID-19 on the INCIDENCE of Acute Purulent Meningitis during the Pandemic

NN Kostyukova**, VA Bekhalo

The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya, Moscow

Abstract

Relevance. Nonspecific anti-epidemic measures against COVID-19 (mask-wearing, social distancing, lockdowns, homework, quarantines, school closures, tourism bans, etc.) resulted in a significant decrease in the incidence of many respiratory infections. Scientific publications have reported a decrease in the incidence of bacterial purulent meningitis (BMP) during the development of the COVID-19 pandemic. **Aims.** To review the scientific publications on the decline in the incidence of BMP during the COVID-19 pandemic. **Conclusions.** Undoubtedly non-specific anti-epidemic measures taken during the COVID-19 pandemic helped to reduce the incidence of respiratory infections regardless of their etiology and could serve as an indirect indicator of the activity of these measures.

Keywords: COVID-19, non-specific anti-epidemic measures, respiratory infections, bacterial purulent meningitis, pandemic

No conflict of interest to declare.

For citation: Kostyukova NN, Bekhalo VA. Impact of Nonspecific Antiepidemic Measures against COVID-19 on the INCIDENCE of Acute Purulent Meningitis during the Pandemic *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(3):117-120 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-117-120>

В научной печати появились сообщения о том, что неспецифические противоэпидемические меры против COVID-19 (ношение масок, социальное дистанцирование, локдауны, работа на дому, карантины, дистанционное обучение,

запрет туризма и т.п.) привели к значительному снижению заболеваемости многими респираторными инфекциями. Эта информация может оказаться не вполне однозначной, если учесть, что большинство вирусных респираторных

* Для переписки: Костюкова Наталья Николаевна, д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. +7 (499) 193-61-51, +7 (499) 249-69-24, nathakos@mail.ru © Костюкова Н. Н. и др.

** For correspondence: Kostyukova Natalya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya. +7 (499) 193-61-51, +7 (499) 249-69-24, nathakos@mail.ru. © Kostyukova NN, et al.

инфекций клинически сходны с COVID-19, и в период пандемии возможна гипердиагностика в пользу последнего. Однако существуют инфекционные заболевания с респираторным механизмом передачи, которые едва ли могут быть неверно диагностированы. Это – бактериальные гнойные менингиты (БГМ), вызванные распространенными респираторными патогенами: *Neisseria meningitidis* (*N. m.*), *Streptococcus pneumoniae* (*S. p.*) и *Haemophilus influenzae* типа b (Hib). Как говорил академик В. И. Покровский, «менингит не скроешь», подразумевая малую вероятность недоучета этих заболеваний и диагностических ошибок.

Заслуживающие внимания сообщения о снижении заболеваемости БГМ в период развития пандемии COVID-19 появились в публикациях 26 стран и территорий (страны Западной Европы, Польша, Чехия, Китай, Корея, Н.Зеландия, Ю.Африка, Израиль, Бразилия, Канада и др.) [1]. Исследования были проведены в рамках Инициативы надзора за инвазивными инфекциями (IRIS), вызванными *N. m.*, *S. p.* и Hib. Все лаборатории (участники Надзора) сообщили о существенном и продолжающемся снижении инвазивных форм (преимущественно ГМ), вызванных тремя указанными возбудителями с 1 января до 31 мая 2020 г (срок наблюдения), т.е. в период жесткого введения общих антиковидных мер, в сравнении с таким же периодом 2018–2019 гг. При этом число вызванных *S. agalactiae* (стрептококк группы В) ГМ, передающимся путем прямого контакта (вагина матери – новорожденный) не снизилось, так как меры против респираторных инфекций едва ли могли оказать влияние на его распространение. В Англии проведено наблюдение за распространением и смертностью от 19 наиболее частых детских инфекций среди детей 0–14 лет до и после применения неспецифических противоэпидемических мер в отношении COVID-19 [2]. Анализировались данные начиная с 1 марта 2017 г. и кончая 30 июня 2021 г. (антиковидные мероприятия начались с 1 марта 2020 г.). С этого срока отмечено медленное, постепенное, но существенное снижение числа больных детей, поступающих в больницы, для всех изучаемых инфекций, кроме одной (пиелонефрит). Среди тяжелых респираторных инвазивных инфекций наибольшее снижение отмечено для гнойных менингитов – в 4 раза; особенно за счет, вызванных Hib (в 5 раз). Снижение отмечено среди детей из всех возрастных групп.

Наиболее полные данные о влиянии неспецифических антиковидных мер на заболеваемость бактериальными менингитами получены в отношении менингококковой инфекции (МИ). От Глобальной менингококковой инициативы (GMI) появилось сообщение, что число случаев генерализованных форм менингококковой инфекции (ГФМИ) во Франции через 2 месяца после принятия мер в 2020 г. снизилось в 3 раза по сравнению с 2018–2019 гг., в Бразилии – более чем в 3 раза,

в Мехико – в 4 раза, в Китае – в 2,7 раза [3]. В Англии заболеваемость ГФМИ в апреле – августе 2020 г., то есть уже во время действия антиковидных противоэпидемических мер, была на 75% ниже (45 случаев против 175), чем в этот же период предшествующего года [4]. Необходимо указать, что в Великобритании с середины 2015 г. введена плановая вакцинация полисахаридной менингококковой вакциной А, С, Y, W подростков и белковой вакциной серогруппы В – младенцев, но несмотря на это, заболеваемость МИ держится на показателях в пределах 1,0 на 100 тыс. населения [5]. Снижение заболеваемости ГФМИ продолжалось в течение всего 2020 г. и начала 2021 г. Ежемесячно в среднем заболело ГФМИ 8 человек против 45 с апреля 2018 по апрель 2019 г. В июне 2021 г. неспецифические антиковидные меры были свернуты в связи с началом массовой вакцинации против COVID-19 с декабря 2020 г. В сентябре–ноябре 2021 г. был отмечен рост ГФМИ среди молодежи за счет серогруппы В, показатель заболеваемости превысил предпандемический уровень [6]. Рост заболеваемости, вызванной *N. m.* серогруппы В объясняется отсутствием действия вакцины соответствующей серогруппы на менингококковое носительство, которое особенно распространено среди молодежи [7].

Во Франции за 2 месяца с момента введения антиковидных мер (с 16 марта по 15 мая 2020 г.) отмечено всего 23 случая ГФМИ против 73 и 68 за такой же период 2018 г. и 2019 г. соответственно. Снижение произошло преимущественно за счет высокоинвазивных штаммов *N. m.* клонального комплекса CC-11, включающего, в основном, недавно появившиеся в стране штаммы серогруппы W [8]. Этот клон характеризуется повышенной трансмиссивностью. В Греции в результате так называемых «не фармакологических вмешательств» (то есть неспецифических противоэпидемических мер), введенных в стране с марта 2020 г., заболеваемость ГФМИ среди детей 0–14 лет снизилась на 70% в 2020–2021 гг. по сравнению с 2014–2019 гг. [9]. Несмотря на применение современных менингококковых вакцин, заболеваемость ГФМИ среди детей в 2014–2019 гг. все-таки сохранялась в среднем на уровне 1,38 на 100 тыс. населения, в 2020–2021 гг. – 0,41 (т.е. на 70% ниже). В Австралии неспецифические противоэпидемические меры во время пандемии COVID-19 были введены с марта 2020 г. После этого ежемесячно наблюдалось не более 7 случаев, а в январе–марте 2021 г. отмечено всего 18 случаев ГФМИ против 31 за тот же период 2020 г. [10].

Противоэпидемические неспецифические меры против COVID-19 привели к снижению распространения менингитов пневмококковой этиологии. В уже упоминавшейся статье о снижении заболеваемости ГМ по 26 странам сообщается, что число всех септических форм (не только менингитов), вызванных *S. p.*, снизилось за 4 недели

после введения локдауна на 68%, за 8 недель – на 82% [1]. В Корее в период принятия указанных мер заболеваемость инвазивными пневмококковыми инфекциями, прежде всего менингитами, снизилась на 50% по сравнению с 2018–2019 гг. [11]. При этом у детей до 3 лет число инвазивных инфекций с не респираторным механизмом передачи, вызванных *E. coli* и *S. agalactiae*, не сократилось. Заболеваемость, вызванная *S. aureus*, передающимся не только аэрозольным путем, также существенно не снизилась. В Бельгии неспецифические противоэпидемические меры в отношении COVID-19 введены с 18 марта 2020 г. [12]. С того времени в 2020 г. и весь 2021 г. число случаев инвазивных форм пневмококковой инфекции у детей до 3 лет снизилось на 42% по сравнению с 2017–2019 гг. Однако авторам не удалось отметить снижения носительства пневмококка в дневных учреждениях для детей от 6 до 30 месяцев. Это явление требует специального изучения. В Нидерландах также отмечено снижение случаев инвазивных пневмококковых инфекций в период борьбы с пандемией COVID-19 [13]. С марта по май 2020 г. в клиниках для взрослых находилось всего 13 больных инвазивной пневмококковой инфекцией, включая менингиты, тогда как в те же месяцы 2015–2019 гг. – в среднем 32 человека. Также снизилась в 3 раза смертность в течение первых 30 дней болезни.

После послабления противоэпидемических неспецифических антиковидных мер отмечается рост инвазивных форм пневмококковой инфекции, как это имеет место при МИ. В Швейцарии, по данным Швейцарского национального центра инвазивных пневмококковых инфекций, во время принятия антиковидных мер с апреля 2020 г. по февраль 2021 г. резко снизилось число больных инвазивной пневмококковой инфекцией, но с марта 2021 г., то есть после ослабления мер, оно стало расти и достигло уровня 2017–2019 гг. [14].

В России неспецифические противоэпидемические меры в отношении COVID-19 введены с марта 2020 г. Заболеваемость ГФМИ в нашей стране уже почти 30 лет находится в состоянии естественного эпидемического спада. Показатель заболеваемости ниже так называемого эпидемического «порогового уровня» – $\leq 2,0$ на 100 тыс. населения. В последние годы (2014–2019 гг.) показатель заболеваемости колеблется в пределах 0,45 – 0,6 на 100 тыс. населения (по данным Российского Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами – РЦ). По данным РЦ, в 2020 г. показатель заболеваемости составил 0,26, в 2021 г. – 0,21 на 100 тыс. населения. Сейчас трудно сказать, в какой степени это снижение связано с антиковидными мерами, учитывая протяженность нашей страны и постепенное распространение заболеваемости COVID-19 во времени.

Заболеваемость ГФМИ в Москве всегда была несколько выше, чем в целом по стране. Это прежде

всего связано с многочисленностью жителей и высокой частотой контактов людей в мегаполисе. В 2018 г. и 2019 г. показатель заболеваемости ГФМИ в Москве составили 1,21 и 1,64 на 100 тыс. населения соответственно. Со времени применения антиковидных мер (с 30 марта 2020 г.) показатель снизился до 0,95 (121 случай заболеваний против 207 случаев в 2019 г.), но в 2021 г., при некотором ослаблении этих мер показатель составлял уже 1,03 на 100 тыс. населения (131 случай) [15]. Без проведения углубленного анализа невозможно сказать, в какой степени это связано с применением неспецифических антиковидных мер. Подобные колебания показателя заболеваемости ГФМИ в Москве отмечались и в «доковидную эру» (например, 1,08 и 0,61 на 100 тыс. населения в 2015 г. и 2016 г. соответственно). На заболеваемость ГФМИ в Москве – крупном мегаполисе, влияют разные факторы. Например, неожиданное распространение гипервирулентного клона редко встречавшейся ранее серогруппы W [16], усиление или спад притока мигрантов из стран бывшего СССР, вакцинация по эпидемиологическим показаниям отдельных коллективов. Однако по аналогии с другими территориями неспецифические антиковидные меры, несомненно, вносят вклад в снижение заболеваемости ГФМИ в Москве.

Во многих странах отмечено влияние неспецифических антиковидных мер на заболеваемость респираторными вирусными инфекциями. Авторы сообщают, что наибольшее снижение заболеваемости в период проведения общих антиковидных мер коснулось гриппа и заболеваний, вызванных респираторно-синтициальным вирусом (РСВ) (например, Греция [9], отдельные штаты США [17], Австралия [18], Новая Зеландия [18], Канада [19], Италия [20] и др.). При этом не исключается и вторичный эффект: снижение заболеваемости гриппом, способствующим развитию ГФМИ у лиц, инфицированных менингококком (носители), вдобавок вносит свой вклад в снижение ГФМИ.

Отечественные исследователи считают, что снижение респираторных вирусных инфекций во время пандемии COVID-19 происходит в результате интерференции вируса SARS-CoV-2 с возбудителями гриппа, других вирусных ОРВИ и РСВ, хотя и не отвергают роли неспецифических антиковидных мер и массовой вакцинации против гриппа [21]. Роль интерференции вирусов в снижении респираторных вирусных инфекций не отрицают уже упоминавшиеся итальянские исследователи, но основное значение в этом процессе они придают неспецифическим антиковидным мерам [20]. Несомненно, что снижение заболеваемости респираторными вирусными инфекциями во время борьбы с пандемией COVID-19 – процесс, обусловленный многими факторами, роль каждого из них еще предстоит определить.

Приведенные факты по снижению заболеваемости бактериальными гнойными менингитами

в период борьбы с пандемией COVID-19 несомненно говорят о существенном влиянии неспецифических противоэпидемических антиковидных мер на заболеваемость респираторными инфекциями, независимо от их этиологии. Таким образом, мы

полагаем, что снижение заболеваемости острыми бактериальными менингитами в период проведения неспецифических противоэпидемических антиковидных мер может служить косвенным индикатором активности этих мер.

Литература

- Brueggemann A.B., van Rensburg M.J.J., Shaw D., et al. Changes of the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Surveillance Initiatives: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health*. 2021;3:e360–370.
- Kadambari S., Goldacre R., Morris E., et al. Indirect effectiveness of the covid-19 pandemic on childhood infection in England: population based observation study. *BMJ*. 2022;376: e067519.
- Anderson M.R., Arkwright P.D., Bai X., et al. Surveillance and control of meningococcal disease in the COVID-19 era: a Global Meningococcal Initiative review. *J. Infection*. 2022;84:289–296.
- Subbarao S., Campbell H., Ribeiro S., et al. Invasive meningococcal disease, 2011–2020, and impact of COVID-19 pandemic, England. *Emerg. Infect. Dis.* 2021;27(9):2495–2497.
- Ladhani S.N., Andrew S.N., Rarikh S.R., et al. Vaccination of infants with meningococcal group B vaccine (4CMenB) in England. *N.Engl. Med. J.* 2020;382:309–317.
- Clark A., Campbell H., Mensah A.A., et al. An increase in group B invasive meningococcal infection disease among adolescents and young adults in England following easing of COVID-19 containment measures. Preprint. SSRN:https://ssrn.com/abstract=3998164
- McMillan M., Walters L., Sullivan T., et al. Impact of meningococcal B (4CMenB) vaccine on pharyngeal *Neisseria meningitidis* carriage density and persistence in adolescents. *Clin. Infect. Dis.* 2021;73(1):e99–106.
- Taha M.Kh., Deghmane A.E. Impact of COVID-19 pandemic and the lock-down on invasive meningococcal disease. *BMC Res. Notes*. 2020;13:399.
- Ktena D., Kourkouni E., Kontopidou S., et al. Population based of influenza and invasive meningococcal disease among Greek children during the COVID-19 pandemic. *BMJ Paediatrics Open*. 2022;6:e001391.
- George C.R.R., Booy R., Nissen M.D., Lahra M.U. The decline of invasive meningococcal disease and influenza in the time of COVID-19: the silver linings of the pandemic playbook. *Med. J. Aust.* Mar 27. doi: 10.5694/mja2.51463. Epub ahead of print. PMID: 35340025
- Kim J.K., Choi Y.Y., Lee H., et al. Differential impact of non-pharmaceutical interventions on the epidemiology of invasive meningococcal infections in children during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2022;41:91–96.
- Willen L., Ekinci E., Cuipers L., et al. Infant pneumococcal carriage in Belgium not affected by COVID-19 containment measures. *Frontiers in Cell. Infect. Microbiol.* 2022;11:825427.
- Dirkx K.K.T., Mulder B., Post S.A., et al. The drop in reported invasive pneumococcal disease among adults during the first COVID-19 wave in the Netherlands explained. *Intern. J. Infect. Dis.* 2021;11196–203.
- Casanova C., Kuiffer M., Leib St.L., Hely M. Re-emergence of invasive pneumococcal disease (IPD) and increase of serotype 23B after easing of COVID-19 measures, Switzerland, 2021. *Emerging Microb. Infect.*, 2021, Dec. 10(1):2202–2204.
- Грицай М. И., Королева М. А., Королева И. С. Особенности менингококковой инфекции в Москве в 2020 г. *Журнал инфектологии*. 2022;14(1), Приложение, с. 13
- Koroleva M. A., Mironov K. O., Koroleva I. S. Эпидемиологические особенности генерализованных форм менингококковой инфекции, обусловленных *Neisseria meningitidis* серогруппы W в мире и в Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2018;3:16–23.
- Baker R.E., Park S.W., Yang W., et al. The impact of COVID-19 non-pharmaceutical interventions on the future dynamics of endemic infections. *PNAS*. 2920;117(48):30547–30553.
- Binns E., Koenraads L., Hristeva L., et al. Influenza and respiratory syncytial virus during COVID-19 pandemic: time for new paradigm? *Pediatric Pulmonology*. 2022;57(1):38–42.
- Groves H.E., Piche-Renaud P.-Ph., Peci A., et al. The impact of COVID-19 pandemic on influenza, respiratory syncytial virus, and other seasonal respiratory virus circulation in Canada: a population-based study. *The Lancet Regional Health – Americas*. 2021;1:100015.
- Ippolito G., LaVecchia A., Umbrello G., et al. Disappearance of seasonal respiratory viruses in children under two years old during COVID-19 pandemic: a monocentric retrospective study in Milan. *Italy. Frontiers in Pediatrics*. 2021;9:721005.
- Сомнина А. А., Даниленко Д. М., Столяров К. А. и др. Интерференция SARS-CoV-2 с другими возбудителями респираторных вирусных инфекций в период пандемии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;4:28–39.

References

- Brueggemann A.B., van Rensburg M.J.J., Shaw D., et al. Changes of the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Surveillance Initiatives: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health*. 2021;3:e360–370.
- Kadambari S., Goldacre R., Morris E., et al. Indirect effectiveness of the covid-19 pandemic on childhood infection in England: population based observation study. *BMJ*. 2022;376: e067519.
- Anderson M.R., Arkwright P.D., Bai X., et al. Surveillance and control of meningococcal disease in the COVID-19 era: a Global Meningococcal Initiative review. *J. Infection*. 2022;84:289–296.
- Subbarao S., Campbell H., Ribeiro S., et al. Invasive meningococcal disease, 2011–2020, and impact of COVID-19 pandemic, England. *Emerg. Infect. Dis.* 2021;27(9):2495–2497.
- Ladhani S.N., Andrew S.N., Rarikh S.R., et al. Vaccination of infants with meningococcal group B vaccine (4CMenB) in England. *N.Engl. Med. J.* 2020;382:309–317.
- Clark A., Campbell H., Mensah A.A., et al. An increase in group B invasive meningococcal infection disease among adolescents and young adults in England following easing of COVID-19 containment measures. Preprint. SSRN:https://ssrn.com/abstract=3998164
- McMillan M., Walters L., Sullivan T., et al. Impact of meningococcal B (4CMenB) vaccine on pharyngeal *Neisseria meningitidis* carriage density and persistence in adolescents. *Clin. Infect. Dis.* 2021;73(1):e99–106.
- Taha M.Kh., Deghmane A.E. Impact of COVID-19 pandemic and the lock-down on invasive meningococcal disease. *BMC Res. Notes*. 2020;13:399.
- Ktena D., Kourkouni E., Kontopidou S., et al. Population based of influenza and invasive meningococcal disease among Greek children during the COVID-19 pandemic. *BMJ Paediatrics Open*. 2022;6:e001391.
- George C.R.R., Booy R., Nissen M.D., Lahra M.U. The decline of invasive meningococcal disease and influenza in the time of COVID-19: the silver linings of the pandemic playbook. *Med. J. Aust.* Mar 27. doi: 10.5694/mja2.51463. Epub ahead of print. PMID: 35340025
- Kim J.K., Choi Y.Y., Lee H., et al. Differential impact of non-pharmaceutical interventions on the epidemiology of invasive meningococcal infections in children during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2022;41:91–96.
- Willen L., Ekinci E., Cuipers L., et al. Infant pneumococcal carriage in Belgium not affected by COVID-19 containment measures. *Frontiers in Cell. Infect. Microbiol.* 2022;11:825427.
- Dirkx K.K.T., Mulder B., Post S.A., et al. The drop in reported invasive pneumococcal disease among adults during the first COVID-19 wave in the Netherlands explained. *Intern. J. Infect. Dis.* 2021;11196–203.
- Casanova C., Kuiffer M., Leib St.L., Hely M. Re-emergence of invasive pneumococcal disease (IPD) and increase of serotype 23B after easing of COVID-19 measures, Switzerland, 2021. *Emerging Microb. Infect.*, 2021, Dec. 10(1):2202–2204.
- Koroleva M.A., Koroleva I.S., Gritsay M.I. Etiologic structure of purulent bacterial meningitis in Russian Federation. *J.Infectiology*. 2022;1, Suppl.:20 (in Russ.).
- Koroleva M.A., Mironov K.O., Koroleva I.S. Epidemiological characteristics of generalized meningococcal infection caused by *Neisseria meningitidis* serogroup W in the world and in Russian Federation. *Epidemiology and Vaccine Prevention (in Russ.)*, 2018, 3:16–23
- Baker R.E., Park S.W., Yang W., et al. The impact of COVID-19 non-pharmaceutical interventions on the future dynamics of endemic infections. *PNAS*. 2920;117(48):30547–30553.
- Binns E., Koenraads L., Hristeva L., et al. Influenza and respiratory syncytial virus during COVID-19 pandemic: time for new paradigm? *Pediatric Pulmonology*. 2022;57(1):38–42.
- Groves H.E., Piche-Renaud P.-Ph., Peci A., et al. The impact of COVID-19 pandemic on influenza, respiratory syncytial virus, and other seasonal respiratory virus circulation in Canada: a population-based study. *The Lancet Regional Health – Americas*. 2021;1:100015.
- Ippolito G., LaVecchia A., Umbrello G., et al. Disappearance of seasonal respiratory viruses in children under two years old during COVID-19 pandemic: a monocentric retrospective study in Milan. *Italy. Frontiers in Pediatrics*. 2021;9:721005.
- Sominina A.A., Danilenko D.V., Stolyarov K.A., Karpova L.S., Bakaev M.I., Levanyuk T.R. et al. Interference of SARS-CoV-2 with the respiratory viral infection agents during pandemic. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;4:28–39 (in Russ.).

Об авторах

- Наталья Николаевна Костюкова** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. +7 (499)193-61-51, +7 (499) 249-69-24, nathakos@mail.
- Владимир Андреевич Бехало** – к. м. н., ведущий научный сотрудник ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. +7(916)935 41 42, bekhalo@gamaleya.org.

Поступила: 26.04.2022. Принята к печати: 28.06.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Natalya N. Kostyukova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya, Moscow, Russian Federation. +7 (499) 193-61-51, +7 (499) 249-69-24, nathakos@mail.
- Vladimir A. Behalo** – Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya, Moscow, Russian Federation. +7(916)935 41 42, bekhalo@gamaleya.org.

Received: 26.04.2022. Accepted: 28.06.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.